

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202393028** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2024.05.20**

(22) Дата подачи заявки  
**2022.04.30**

(51) Int. Cl. *A61K 31/194* (2006.01)  
*A61K 31/327* (2006.01)  
*A61K 31/095* (2006.01)  
*A61K 33/24* (2019.01)  
*A61K 8/00* (2006.01)  
*A61K 9/00* (2006.01)  
*A61P 17/00* (2006.01)

---

(54) **КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ  
БЕНЗОИЛПЕРОКСИД И АЗЕЛАИНОВУЮ КИСЛОТУ, ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ**

---

(31) **63/182,196**

(32) **2021.04.30**

(33) **US**

(86) **PCT/IB2022/054017**

(87) **WO 2022/229934 2022.11.03**

(71) Заявитель:

**НОН АЕСТЕТИКС М.Р. ЛТД. (IL)**

(72) Изобретатель:

**Минкин Маша, Росман Эран (IL)**

(57) Предложены композиции, содержащие бензоилпероксид (БПО), азелаиновую кислоту, соль стронция и метилсульфонилметан (МСМ), составленные в виде одной или более дозированных лекарственных форм, причем по меньшей мере одна дозированная лекарственная форма содержит как БПО, так и азелаиновую кислоту. Эти композиции составлены в виде косметических или медицинских средств, полезных при лечении кожных заболеваний, расстройств или состояний, при которых может быть полезным местное совместное применение БПО и азелаиновой кислоты. Данные средства по уходу за кожей обеспечивают защиту кожи от нейrogenного воспаления, жжения, зуда, покальвания, покраснения, раздражения и/или других ощущений и чувств, связанных с местным применением БПО и/или азелаиновой кислоты.

**A1**

**202393028**

**202393028**

**A1**

# КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ БЕНЗОИЛПЕРОКСИД И АЗЕЛАИНОВУЮ КИСЛОТУ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

## ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение относится к составам, сочетающим бензоилпероксид (БПО), азелаиновую кислоту, стронций и метилсульфонилметан (МСМ), для лечения некоторых дерматологических заболеваний и состояний.

## УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Различные кожные заболевания и состояния оптимально лечатся путем местного применения более чем одного активного вещества. Например, юношеские угри и розацеа представляют собой многофакторные дерматологические заболевания, которые лечатся несколькими лекарствами или активными веществами. Раздельное применение нескольких препаратов, иногда последовательное в течение ограниченных промежутков времени, часто представляет определенный дискомфорт, обременение и/или неудобство для пациентов. Более того, часто комбинация двух или более активных веществ усиливает или интенсифицирует нежелательные побочные эффекты, которые в других случаях были бы меньше, если бы каждое из активных веществ вводилось отдельно. Таким образом, невозможность пациента переносить и выдерживать такие побочные эффекты превышает преимущества и пользу от комбинированной терапии.

БПО представляет собой широко известный ингредиент для борьбы с акне. Доступный в безрецептурных (БР) гелях, очищающих средствах и средствах для точечного лечения, этот ингредиент предлагается в различных концентрациях для лечения легких и умеренных высыпаний. Средства с высоким процентом БПО содержат до 10% (мас./мас.) БПО, средства для лица обычно содержат до 4% БПО. БПО помогает лечить и предотвращать появление акне, убивая бактерии под кожей, а также помогая порам избавиться от омертвевших клеток кожи и избытка себума (кожного сала). Хотя БПО считается безопасным для большинства людей, он может вызывать серьезные побочные эффекты, такие как сухость, покраснение, чрезмерное шелушение, зуд и общее раздражение в месте нанесения. Людям с чувствительной кожей нельзя использовать БПО.

Азелаиновая кислота представляет собой встречающуюся в природе кислоту, содержащуюся в таких зерновых культурах, как ячмень, пшеница и рожь. Она обладает

противомикробными и противовоспалительными свойствами, что делает ее эффективной при лечении кожных заболеваний, таких как акне и розацеа. Азелаиновая кислота доступна в форме геля, пены и крема в виде лекарственных препаратов для местного применения, содержащих 15% (мас./мас.) или более азелаиновой кислоты. Некоторые безрецептурные средства содержат меньшие количества. Азелаиновая кислота очищает поры от бактерий, которые могут вызывать раздражение или появление высыпаний, уменьшая воспаление, чтобы акне стало менее заметным, менее красным и менее раздраженным, и способствует обновлению клеток, так что кожа заживает быстрее, и рубцы сводятся к минимуму.

Кислота имеет некоторые побочные эффекты, такие как жжение или покалывание кожи, сухость, покраснение и шелушение в месте нанесения. Поскольку она действует медленно, азелаиновую кислоту часто назначают вместе с другими формами лечения акне. Некоторые исследования сообщают, что крем с азелаиновой кислотой может быть столь же эффективным, как БПО и третиноин (Ретин-А) для лечения акне.

Нет документации по использованию БПО и азелаиновой кислоты в качестве комбинированной терапии для лечения кожных патологий.

Все еще существует неудовлетворенная потребность в инновационных составах для местного применения и средствах по уходу за кожей, сочетающих два или более активных веществ, таких как БПО и азелаиновая кислота, которые в сочетании могли бы оказаться полезными при некоторых заболеваниях кожи, но не применяются совместно в современной практике из-за значительного и обширного накапливающегося повреждения кожи, которое может быть облегчено за счет их совместного применения.

## СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

БПО и азелаиновая кислота, два широко используемых активных средства против акне, также известны тем, что вызывают различные нежелательные побочные эффекты при применении каждого по отдельности, особенно при совместном применении в любой комбинации. Данное изобретение основано на открытии авторов данного изобретения о том, что БПО и азелаиновая кислота, тем не менее, могут применяться в виде единой дозированной формы, если они представлены в сочетании со стронцием и/или MSM. Более того, было доказано, что такая комбинация очень эффективна в снижении, предотвращении и/или устранении развития, распространенности и тяжести нейрогенного воспаления, обычно связанного с местным применением БПО и азелаиновой кислоты в косметических и/или медицинских продуктах, таких как средства против акне и/или розацеа.

В одном аспекте данное изобретение относится к композиции, содержащей БПО, азелаиновую кислоту, соль стронция, МСМ и дерматологически приемлемый носитель, при этом композиция составлена в виде одной или более дозированных лекарственных форм, так что по меньшей мере одна дозированная лекарственная форма содержит как БПО, так и азелаиновую кислоту.

В композициях, описанных в данном документе, концентрация БПО может составлять от 0,1% до 10% мас./мас., а концентрация азелаиновой кислоты может составлять от 0,1% до 20% мас./мас.

Соль стронция может представлять собой хлорид стронция, ацетат стронция, нитрат стронция или гексагидрат хлорида стронция.

Рассматриваемая композиция может дополнительно содержать дополнительный активный ингредиент, такой как, но не ограничиваясь, альфа-гидроксикислоту (АГК), бета-гидроксикислоту (БГК), ретиноид, альфа-кетокислоту, дикарбоновую кислоту, арбутин, резорцин, гидрохинон, койевую кислоту, миристиновую кислоту, лауретсульфат натрия, динатрий лауретсульфосукцинат, серу, витамин С, производное витамина С, каннабиноид, производное азелаиновой кислоты, соль и/или пролекарство, диарилпероксид, алкиларилпероксид и/или циклоалкиларилпероксид.

Любая из описанных в данном документе композиций может быть составлена или приготовлена в виде косметического средства или средства для ухода за кожей или лекарственного средства (лекарственного продукта) для местного применения с использованием соответствующих эксципиентов, носителей, средств, улучшающих проникновение и т.п. Неограничивающие примеры средств по уходу за кожей/лекарственных составов или средств, рассматриваемых в данном документе, включают мазь, крем, спрей, лосьон, масло, раствор, эмульсию, наноэмульсию, гель, пасту, молочко, аэрозоль, порошок или пену.

Косметические или лекарственные средства физически и/или химически стабильны в течение по меньшей мере 3 месяцев при температуре от 4 до 40°C.

В другом аспекте данное изобретение относится к способам лечения с использованием любой из композиций и/или косметического или лекарственного средства, описанных в данном документе.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения рассматриваемый способ полезен для лечения, предотвращения, улучшения и/или облегчения кожных заболеваний, расстройств или состояний, при которых может быть полезным местное совместное применение БПО и азелаиновой кислоты. Кожные заболевания, расстройства или

состояния, которые могут подвергаться лечению, включают, но не ограничиваются, акне, розацеа или себорею.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения рассматриваемый способ полезен для лечения, предотвращения, улучшения, облегчения и/или уменьшения нейrogenного воспаления.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения рассматриваемый способ полезен для лечения, предотвращения, улучшения, облегчения и/или уменьшения одного или более из следующих симптомов: жжения, зуда, покалывания, покраснения, раздражения и/или других ощущений и чувств, связанных с местным применением БПО и азелаиновой кислоты.

### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение относится к неожиданному открытию авторов данного изобретения о том, что одновременное местное применение БПО и азелаиновой кислоты, каждого по отдельности или в любой их комбинации, в концентрациях, преобладающих в обычных дерматологических средствах, в сочетании с применением соли стронция и/или MSM, значительно уменьшает серьезные побочные эффекты, такие как раздражение, зуд, покраснение, жжение и тому подобное, вызванные наружным применением БПО и/или азелаиновой кислоты. Успокаивающий и уменьшающий раздражение эффект совместного применения стронция и MSM при местном применении комбинации БПО и азелаиновой кислоты был немедленным, эффективным и в течение длительного периода предотвращал ощущения жжения, зуда, покалывания, покраснение и другие ощущения и чувства, связанные с нейrogenным воспалением.

Таким образом, авторы данного изобретения предполагают, что совместное применение двух или более активных веществ для лечения различных дерматологических заболеваний и состояний, что до сих пор избегалось из-за серьезных побочных эффектов на кожу, теперь может быть возможным, если такое совместное применение сочетается с применением стронция и/или MSM.

По-прежнему существует потребность в инновационных составах для местного применения, сочетающих два или более активных веществ, которые в современной практике не комбинируются, или не составляют в виде единого продукта, например крема или мази, который можно доставлять субъектам, нуждающимся в этом, в виде стабильной композиции, обладающей отличными косметическими и/или терапевтическими свойствами и минимальными нежелательными побочными эффектами. Эта потребность до сих пор не удовлетворена в отношении комбинаций определенных

активных веществ, которые, хотя и обеспечивают улучшенные терапевтические/косметические результаты при комбинировании, тем не менее не комбинируются из-за накапливающихся непереносимых побочных эффектов.

БПО (молекулярная формула:  $C_{14}H_{10}O_4$ ; MW: 242,23 г/моль), представляет собой органический пероксид со структурной формулой  $(C_6H_5-C(=O)O-)_2$  (часто сокращенно  $(BzO)_2$  или БПО), доступный в виде белого гранулированного кристаллического твердого вещества со слабым запахом бензальдегида. Этот пероксид обладает антибактериальным, раздражающим, кератолитическим, комедолитическим и/или противовоспалительным действием. В качестве лекарственного средства БПО чаще всего используется для лечения акне, отдельно или в сочетании с другими способами лечения. БПО помогает лечить и предотвращать появление акне, убивая бактерии под кожей, а также помогая порам избавиться от омертвевших клеток кожи и избытка себума (кожного сала). Это активное вещество против акне особенно хорошо действует при воспалительной форме акне, такой как юношеские угри, для которых характерны красные шишки, содержащие гной (пустулы, папулы, кисты и узелки), вместо белых и черных угрей. Благодаря своему раздражающему действию БПО увеличивает скорость обновления эпителиальных клеток, тем самым отшелушивая кожу и способствуя рассасыванию комедонов. Также было высказано предположение, что БПО улучшает ретенционный гиперкератоз верхней части волосяных фолликулов.

Лекарства для местного применения, содержащие 2,5–10% БПО, для лечения, например, юношеских угрей и/или розацеа, широко используются в азиатских странах, таких как Корея, Сингапур и Гонконг, а также в Европе и США, в которых протоколы диагностики и лечения признают БПО как стандарт лечения юношеских угрей. Однако нанесение этих средств на кожу часто приводит к непереносимым побочным эффектам, таким как жжение, покалывание, раздражение, воспаление кожи, шелушение и/или покраснение в местах обработки. Часто из-за высокого уровня этих побочных эффектов использование таких средств имеет лишь умеренную эффективность, и пациенты часто не могут завершить схему лечения.

Таким образом, возникла проблема разработки продукта БПО с улучшенной эффективностью и переносимостью. Золь-гель-технология была использована для разработки микрокапсулированного состава БПО (Е-ВРО) для лечения розацеа, который может обеспечить некоторое облегчение серьезных побочных эффектов, вызванных свободным активным веществом. Крем Е-ВРО представляет собой коммерчески доступный продукт, 5%-ный состав, содержащий БПО, инкапсулированный в пористую оболочку из диоксида кремния. Капсулы образуют барьер между кожей и кристаллами БПО или другими

ингредиентами, позволяя активному лекарственному средству высвобождаться своевременно (продолженное высвобождение), что приводит к меньшему раздражению кожи и гораздо более высокой переносимости и удобству применения лекарства для пациентов. Однако терапевтический эффект инкапсулированного БПО проявляется очень медленно. Например, улучшение симптомов розацеа происходит медленно в течение нескольких месяцев (например, в течение 40–52 недель).

Азелаиновая кислота, дигидроксикислота ( $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$ ), представляет собой встречающуюся в природе насыщенную дикарбоновую кислоту, которая при местном применении (обычно в виде 20% крема) доказала свою эффективность при лечении комедонного акне и воспалительного (папулопустулезного, узелкового и узелково-кистозного) акне, розацеа, а также различных кожных гиперпигментарных расстройств, характеризующихся гиперактивной/аномальной функцией меланоцитов, таких как мелазма и злокачественное лентиго. Кроме того, азелаиновая кислота оказывает антипролиферативное и цитотоксическое действие на злокачественные меланоциты человека и может остановить прогрессирование злокачественной меланомы кожи. Противовоспалительный эффект азелаиновой кислоты при акне и ее антипигментный эффект объясняются ее способностью блокировать тирозиназу. В контролируемых исследованиях азелаиновая кислота при местном применении продемонстрировала эффективность в лечении акне сравнимую с третиноином при местном применении, БПО, эритромицином и тетрациклином при пероральном применении, при этом у пациентов с мелазмой азелаиновая кислота оказалась по меньшей мере столь же эффективной, как гидрохинон при местном применении. Известны средства для лечения, например, юношеских угрей и/или розацеа, содержащие азелаиновую кислоту в концентрациях 15-25% (мас./мас.).

Азелаиновую кислоту можно использовать отдельно или в сочетании с другими успокаивающими и осветляющими ингредиентами, такими как ниацинамид, гидроксикислоты или антиоксиданты. Ее часто сочетают с гиалуроновой кислотой для увлажнения и/или с увлажняющим и мягким очищающим средством или средством с серой для умывания для лечения акне или розацеа. Обычно настоятельно рекомендуется сочетать азелаиновую кислоту с другими ингредиентами, поскольку азелаиновая кислота представляет собой очень стабильную молекулу и поскольку комбинированная терапия может быть намного более эффективной, чем монотерапия азелаиновой кислотой.

Хорошо известные средства с азелаиновой кислотой включают, например, сыворотку для лица и кислотные активаторы. Сыворотка для лица в основном применяется для лечения пигментации и часто содержит комбинацию азелаиновой кислоты с несколькими другими мощными активными ингредиентами, такими как ретинол, витамин С

и/или экстракт моруса белого. Кислотные активаторы содержат по меньшей мере 10% азелаиновой кислоты, иногда в сочетании с салициловой кислотой, для осветления темных пятен и выравнивания тона кожи. Дополнительные средства включают гели, такие как гели для лечения акне и/или для осветления кожи, часто сочетающие в себе азелаиновую кислоту (например, 2% мас./мас.), ниацинамид, салициловую кислоту и/или гиалуроновую кислоту; гелевые маски для успокоения кожи и снятия покраснений, содержащие азелаиновую кислоту, экстракт зеленого чая и сок листьев алоэ, которые впитывают излишки масла, не лишая кожу влаги.

Азелаиновая кислота обычно плохо переносится, и у людей с чувствительной кожей может наблюдаться легкое раздражение и покраснение. В некоторых случаях использование средств с азелаиновой кислотой связано с более сильными побочными эффектами, такими как жжение, покалывание и/или раздражение средней степени.

Хотя и БПО, и азелаиновая кислота хорошо известны своими терапевтическими эффектами при лечении кожных заболеваний и состояний, таких как акне, розацеа, себорей и т.п., реальных и успешных попыток объединить оба активных вещества в одной композиции для местного применения не было задокументировано. Канадский патент № 2,362,343 описывает способ лечения юношеских угрей с помощью двух композиций для местного применения: первая композиция содержит БПО, и вторая композиция содержит азелаиновую кислоту. Эти композиции продемонстрировали некоторую улучшенную эффективность по сравнению с современными композициями, известными на тот момент, однако их применяли местно не одновременно, а последовательно, предположительно для того, чтобы избежать серьезных последствий общих побочных эффектов, вызываемых как БПО, так и азелаиновой кислотой.

Ранее авторы данного изобретения показали, что сочетание стронция с МСМ в составах для местного применения полезно для уменьшения развития, степени и тяжести раздражения и покраснения, связанных с местным применением веществ, обладающих раздражающим кожу действием, содержащихся, например, в средствах для ухода за кожей (публикация международной заявки № WO 2019/198067).

Известно, что соли стронция и МСМ быстро подавляют острое тактильное раздражение (например, покалывание, жжение, боль и/или зуд), возникающее, например, в результате неврологического воспаления, химических раздражителей, раздражителей окружающей среды, аллергии и заболеваний. Было высказано предположение, что способность стронция уменьшать раздражение может быть связана с его способностью избирательно подавлять активацию ноцицепторов типа С (TCN), единственных сенсорных нервов, которые создают и передают ощущения жжения, покалывания, боли и зуда.



В данном документе продемонстрировано, что БПО и азелаиновая кислота, которые, как известно, вызывают различные нежелательные побочные эффекты, когда применяются по отдельности, и тем более при совместном применении в любой комбинации, тем не менее, могут применяться в виде единой дозированной формы в контексте различных средств для местного применения, если они представлены в сочетании со стронцием, например, в форме соли стронция, и/или МСМ. В данном документе дополнительно продемонстрировано, что такая комбинация эффективна в снижении, предотвращении и/или устранении развития, распространенности и тяжести нейрогенного воспаления, обычно связанного с местным применением БПО и азелаиновой кислоты в косметических и/или медицинских средствах, таких как средства против акне и/или розацеа.

Неожиданно синергическое действие было получено при объединении двух веществ, БПО и азелаиновой кислоты, в присутствии соли стронция и МСМ. А именно, наблюдалась более высокая эффективность: более сильные эффекты и более значимые результаты, чем эффективность, предсказанная простой суммой эффектов, оказываемых как БПО, так и азелаиновой кислотой, применяемыми по отдельности. Поскольку желательно использовать небольшие количества БПО и/или азелаиновой кислоты, синергический эффект может позволить использовать эффективные комбинации небольших количеств этих активных веществ, которые в противном случае могли бы быть менее эффективными.

Нейрогенное воспаление включает изменение функции сенсорных нейронов под действием медиаторов воспаления. Нейрогенное воспаление вызывает повышенное локальное высвобождение нейропептидов, таких как субстанция Р, пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), нейрокинин А (НКА) и эндотелин-3 (ЕТ-3) из окончаний сенсорных нервов. Считается, что высвобождение этих медиаторов воспаления запускается активацией ионных каналов, которые являются основными детекторами вредных внешних раздражителей.

Нейрогенное воспаление может быть вызвано, например, одним или более из следующего: кожными заболеваниями, расстройствами и состояниями, аллергическими реакциями, реакцией на местные раздражители кожи, применением лекарств, химическими веществами, изменением температуры, экземой, воздействием окружающей среды, бактериальными, грибковыми, вирусными, или паразитарными инфекциями, изменением уровня рН, косметическими и очищающими средствами, лазерными и другие световыми процедурами, радиочастотным (РЧ) и ультразвуковым лечением, укусами или ядовитыми растениями. Нейрогенное воспаление может вызывать местную боль, раздражение, жжение, зуд, отек, покраснение, неприятные ощущения и другие побочные эффекты.

Исследования, проведенные авторами данного изобретения, продемонстрировали, что когда комбинация соли стронция и МСМ применялась местно совместно вместе с комбинацией БПО и азелаиновой кислоты, это немедленно и эффективно предотвращало развитие неврологической воспалительной реакции и связанных с ней симптомов, как описано в данном документе, и другие ощущения и чувства, связанные со средствами, раздражающими кожу, содержащими БПО или азелаиновую кислоту.

### **Композиции и составы**

В одном аспекте данное изобретение относится к композиции, содержащей БПО, азелаиновую кислоту, стронций, МСМ и дерматологически приемлемый носитель, при этом композиция составлена в виде одной или более дозированных лекарственных форм, так что по меньшей мере одна дозированная лекарственная форма содержит как БПО, так и азелаиновую кислоту.

В контексте данного документа термин «дозированная лекарственная форма», иногда также взаимозаменяемый с термином «единая доза», относится к фармацевтической и/или косметической композиции в форме, в которой она предназначена для применения (нанесения/введения) и/или поступила в продажу, содержащей определенную смесь активных ингредиентов и, необязательно, неактивных компонентов (эксципиентов), распределенных в определенной дозе. В зависимости от контекста, в некоторых вариантах реализации данного изобретения термин «дозированная лекарственная форма» может иногда относиться не только к составу активного вещества(веществ) фармацевтической/косметической композиции и любых задействованных смесей, но также к способу или форме, в которой она в конечном итоге представляет собой потребляемый продукт. В такой более широкой интерпретации и в зависимости от способа/пути введения дозированные лекарственные формы могут быть нескольких типов, включая многие виды жидких, твердых и полутвердых дозированных лекарственных форм. Обычные лекарственные формы включают, но не ограничиваются, драже, таблетку, капсулу, напиток или сироп и т.п. Например, жидкая лекарственная форма представляет собой жидкую форму дозы химического соединения или смеси соединений, используемого в качестве препарата, лекарственного и/или косметического средства, предназначенного для введения или потребления. Примечательно, что способ введения (СВ) зависит от лекарственной формы рассматриваемого вещества. Для одного конкретного дозированного лекарственного средства и/или косметической композиции могут существовать различные лекарственные формы, поскольку разные условия могут требовать разных способов введения.

Описанная композиция может быть составлена в виде единой дозированной лекарственной формы, содержащей БПО, азелаиновую кислоту, стронций и МСМ. В альтернативном варианте, описанная композиция может быть составлена в виде двух или более дозированных лекарственных форм. Например, композиция может содержать две дозированные лекарственные формы: первая дозированная лекарственная форма содержит БПО и азелаиновую кислоту, и вторая лекарственная форма содержит стронций, например, в форме соли, и МСМ. Описанная композиция может быть составлена, например, в виде трех дозированных лекарственных форм, при этом первая дозированная лекарственная форма содержит БПО и азелаиновую кислоту, вторая дозированная лекарственная форма содержит стронций, например, в форме соли, а третья дозированная лекарственная форма содержит МСМ.

Рассматриваемые композиции могут содержать азелаиновую кислоту, а также различные фармацевтически приемлемые производные, соли и пролекарства азелаиновой кислоты, такие как, но не ограничиваясь, натриевую или калиевую соль азелаиновой кислоты, азелоглицин и/или низший алкиловый эфир, т.е. от С1 до С6, алкиловый сложный эфир, например, метилазелат. Любое одно или более из этих производных, солей и/или пролекарств можно использовать в дополнение к азелаиновой кислоте или вместо нее. Подобным образом в рассматриваемой композиции можно использовать различные фармацевтически приемлемые производные, соли и пролекарства БПО, например, водный БПО. Кроме того, в некоторых вариантах реализации данного изобретения вместо или в дополнение к БПО можно использовать различные формы других пероксидов, таких как, но не ограничиваясь, диарилпероксид, алкиларилпероксид и/или циклоалкиларилпероксид, например, лауроилбензоилпероксид и/или циклогексилкарбанолилбензоилпероксид.

Азелаиновая кислота и/или ее фармацевтически приемлемые соли, производные или пролекарства (например, азелоглицин, натриевая соль азелаиновой кислоты или низший алкиловый эфир азелаиновой кислоты) может присутствовать в общем количестве, достаточном для обеспечения содержания от около 0,1 до около 40 процентов по массе от общей массы композиции (мас./мас.), например, от около 0,1% до около 2% мас./мас., от около 1% до около 5% мас./мас., от около 4% до около 8% мас./мас., от около 5 до около 10% мас./мас., от около 10% до около 20% мас./мас., от около 15% до около 30% мас./мас., от около 22% до около 28% мас./мас., от около 25% до около 30% мас./мас., от около 10% до около 30% мас./мас., от около 25% до около 35% мас./мас., от около 25% до около 40% мас./мас. или от около 30% до около 40% мас./мас. и любых поддиапазонов и отдельных значений между ними.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения рассматриваемая композиция содержит азелаиновую кислоту в количестве от около 0,5% до около 25% мас./мас., от около 5% до около 30% мас./мас., от около 10% до около 25% мас./мас., от около 15% до около 35% мас./мас., около 15% мас./мас. или около 25% мас./мас.

БПО и/или любое фармацевтически приемлемое производное, соль или пероксид-заменитель может присутствовать в общем количестве, достаточном для обеспечения содержания от около 0,1 до около 30 процентов по массе от общей массы композиции (мас./мас.), например, от около 0,1% до около 2% мас./мас., от около 1% до около 5% мас./мас., от около 4% до около 8% мас./мас., от около 5% до около 10% мас./мас., от около 8% до около 12% мас./мас., от около 10% до около 15% мас./мас., от около 12% до около 20% мас./мас., от около 15% до около 22% мас./мас. или от около 20% до около 30% мас./мас. и любых поддиапазонов и отдельных значений между ними.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения рассматриваемая композиция содержит БПО в количестве от около 2,5% до около 10% мас./мас., от около 5% до около 10% мас./мас., от около 8% до около 15% мас./мас., около 5% мас./мас. или около 10% мас./мас.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения рассматриваемая композиция может содержать микронизированные частицы БПО (диаметр <10 мкм) и микронизированные частицы азелаиновой кислоты в дозированной лекарственной форме в виде наноэмульсии.

Микронизация представляет собой процесс уменьшения среднего диаметра частиц твердого материала до нескольких микрометров. Активный фармацевтический ингредиент (API) считается микронизированным, если размер его частиц обычно составляет менее 50 микрон, что в около 4–10 раз меньше, чем частицы обычного лекарственного средства. Микронизация применяется для улучшения биодоступности, растворимости в воде и/или проницаемости лекарства через мембраны организма.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения БПО и/или азелаиновая кислота присутствуют в рассматриваемой композиции в виде гомогенно распределенных микронизированных частиц.

Используемые в контексте данного документа термины «наноэмульсия» и «микроэмульсия» относятся к эмульсиям с частицами или каплями нано- и микроразмера соответственно.

Наноэмульсии представляют собой термодинамически стабильную прозрачную или полупрозрачную коллоидную дисперсионную форму двух несмешивающихся жидкостей, например масла в воде (м/в) или воды в масле (в/м), стабилизированных

межфазной пленкой из молекул поверхностно-активного вещества и вспомогательного поверхностно-активного вещества и имеющих размер капель 10–100 нм. Преимущества наноэмульсий включают увеличение нагрузки лекарственного средства и повышенную биодоступность, хорошую стабильность, быструю усвояемость, защиту от деградации и контролируемое высвобождение. Масляную фазу можно приготовить с использованием различных типов липидов и масел, таких как триглицериды и эфирные масла, для получения наноэмульсий с различными физико-химическими и биологическими свойствами. Водную часть можно регулировать путем добавления различных водорастворимых компонентов.

Крема, лосьоны, спреи и пены являются примерами дозированных лекарственных форм, в которых можно создать наноэмульсию с БПО и/или азелаиновой кислотой. Наноэмульсию можно приготовить с помощью различных способов, таких как гомогенизация под высоким давлением, обработка ультразвуком, микрофлюидизация и титриметрический способ.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения БПО инкапсулирован, например, в микрокапсулы из диоксида кремния.

Концентрация МСМ в рассматриваемой композиции может находиться в диапазоне от около 0,1% до около 40% мас./мас. Например, от около 0,1% до около 3% мас./мас., от около 0,5% до около 2% мас./мас., от около 3% до около 5% мас./мас., от около 0,1% до около 5% мас./мас., от около 5% до около 10% мас./мас., от около 5% до около 7% мас./мас., от около 7% до около 10% мас./мас., от около 6% до около 8% мас./мас., от около 6% до около 9% мас./мас., от около 10% до около 20% мас./мас., от около 10% до около 15% мас./мас., от около 15% до около 20% мас./мас., от около 20 % до около 40% мас./мас., от около 20% до около 30% мас./мас. или от около 30% до около 40% мас./мас., и любые поддиапазоны и отдельные значения между ними.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения концентрация МСМ находится в диапазоне от около 0,1% до около 20% мас./мас., например, от около 5% до около 10% мас./мас.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения стронций содержится в рассматриваемой композиции в виде соли стронция, причем противоион может представлять собой неорганический или органический противоион. В некоторых вариантах реализации данного изобретения стронций находится в форме соли с противоионом, таким как фторид (F-), хлорид (Cl-), бромид (Br-), йодид (I-) или нитрат.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения стронций находится в форме хлорида стронция. В некоторых вариантах реализации данного изобретения стронций находится в форме гексагидрата хлорида стронция.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения стронций находится в форме нитрата стронция.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения стронций находится в форме органической соли, причем противоион представляет собой органический анион, происходящий, например, от карбоновой кислоты, алкоксилата, аминокислоты (в особенности лизина, аргинина, гистидина, орнитина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пролина и цистеина), пептида, насыщенной или ненасыщенной органической кислоты, насыщенной или ненасыщенной жирной кислоты.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения органический противоион представляет собой, например, анионы – ацетат, лактат, гликолат, тартрат, малеат, бензоат, пропионат, салицилат, аскорбат, формиат, сукцинат, фолинат, аспарат, фталат, олеат, пальмитат, стеарат, лаурилсульфат, ланолат, мирилат, бегенат, казеинат, цикламат, пантотенат, ЭДТА или другие полиаминополикарбоксилаты, сахарин, тиогликолят, лаурат, метилпарабен, пропилпарабен, рицинолеат или сорбат.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения стронций находится в форме соли ацетата стронция.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения концентрация элементарного стронция в описанной композиции находится в диапазоне от около 0,1% до около 15% мас./мас. Например, от около 0,1% до около 2% мас./мас., от около 0,5% до около 1,5% мас./мас., от около 2% до около 4% мас./мас., от около 2% до около 8% мас./мас., от около 4% до около 6% мас./мас., от около 5% до около 7% мас./мас., от около 6% до около 8% мас./мас., от около 7% до около 10% мас./мас., от около 8% до около 10% мас./мас., от около 9% до около 12% мас./мас. или от около 10% до около 15% мас./мас., и любых поддиапазонах и отдельных значений между ними.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения концентрация стронция находится в диапазоне от около 0,1% до около 10% мас./мас., например, от около 2% до около 8% мас./мас.

Чем выше концентрация БПО и/или азелаиновой кислоты, тем более высокая концентрация стронция и/или MSM рекомендуется.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения рассматриваемая композиция может содержать по меньшей мере следующие ингредиенты: (i) азелаиновую кислоту в количестве от около 0,1% до около 40% мас./мас., от около 0,1% до около 5,0%

мас./мас., от около 5,0% до около 15,0% мас./мас. или от около 10% до около 30% мас./мас.; (ii) БПО в количестве от 2,5% до около 10% мас./мас., от около 5% до около 10% мас./мас., от около 8% до около 15% мас./мас.; (iii) одну или более солей стронция в общем количестве от около 0,1% до около 10% мас./мас. или от около 2% до около 8% мас./мас.; и (iv) МСМ в количестве от около 0,1% до около 20% мас./мас. или от около 5% до около 10% мас./мас.

Любая из описанных в данном документе композиций может дополнительно содержать по меньшей мере один дополнительный активный ингредиент (или активное вещество), например, но не ограничиваясь, АГК, БГК, ретиноид, альфа-кетокислоту, дикарбоновую кислоту, арбутин, резорцин, гидрохинон, койевую кислоту, миристиновую кислоту, лауретсульфат натрия, динатрий лауретсульфосукцинат, серу, витамин С, производное витамина С или каннабиноид.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения дополнительное активное вещество представляет собой, например, АГК, такую как гликолевая кислота, молочная кислота, миндальная кислота, винная кислота, яблочная кислота или лимонная кислота; БГК, такую как салициловая кислота или лимонная кислота; ретиноид, такой как ретинол, ретиноевая кислота или любое другое производное витамина А; альфа-кетокислоту, такую как пировиноградная кислота; арбутин, такой как альфа- или бета-арбутин; витамин С и/или его производное, такое как аскорбилтетраизопальмитат или аскорбилглюкозид; серу; резорцин, моноацетат резорцина; гидрохинон; койевую кислоту; лауретсульфат натрия, лауретсульфосукцинат динатрия; или дистиллированный экстракт ромашки.

Количество любого одного или более дополнительных активных веществ может находиться в диапазоне от 0,1% мас./мас. до 70% мас./мас., например, от около 2% до около 10% мас./мас., от около 5% до около 15% мас./мас., от около 12% до около 30% мас./мас., от около 25% до около 40% мас./мас. или от около 30% до около 50% мас./мас., в зависимости от типа, продолжительности и/или предполагаемого использования состава.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения дополнительный активный ингредиент представляет собой салициловую кислоту. В некоторых вариантах реализации данного изобретения дополнительный активный ингредиент представляет собой гликолевую кислоту. В некоторых вариантах реализации данного изобретения дополнительный активный ингредиент представляет собой ретинол и/или его производные.

Описанная композиция дополнительно содержит дерматологически приемлемый носитель. В контексте данного изобретения «дерматологически приемлемый носитель» означает носитель, подходящий для нанесения на кератинозные ткани и совместимый с активными ингредиентами в составе, который не вызовет проблем касаясь безопасности или токсичности. Любой из дерматологически приемлемых носителей, хорошо известных в данной области техники, может быть использован в соответствии с описанными в данном документе вариантами реализации данного изобретения в количестве от около 0,1 до около 99,1% мас./мас.

Описанная композиция может быть составлена в виде косметического или лекарственного средства, т.е. лекарственного продукта, для лечения, например, акне. Рассматриваемые составы могут содержать одну или более дозированных лекарственных форм, содержащих БПО, азелаиновую кислоту, соль стронция и МСМ. По существу, по меньшей мере одна дозированная лекарственная форма содержит БПО и азелаиновую кислоту и/или их производное, соль или заменитель. Когда состав предназначен для лечения акне, в данном документе он называется «составом против акне», он может содержать комбинацию МСМ и стронция, БПО и азелаиновой кислоты и, необязательно, по меньшей мере, одно дополнительное активное вещество против акне и/или одно или более противовоспалительное активное вещество. Например, состав против акне может содержать азелаиновую кислоту, БПО, МСМ, соль стронция и одно или более из молочной кислоты, серы, азелоглицина, резорцина и/или моноацетата резорцина. Такие составы могут быть полезны, например, для лечения бугристой кожи с папулами и связанными с ними покраснениями, помогая уменьшить изменение цвета. Иллюстративные составы для лечения акне описаны в Примере 1, представленного в данном документе.

Композиции, описанные в данном документе, обладают отличной физической и химической стабильностью, проявляющейся в целостности, стабильности текстуры, однородности и/или постоянной вязкости в течение времени, например, в течение по меньшей мере 3 месяцев, при температурах в диапазоне от 4 до 40°C.

Любая из композиций и составов, описанных в данном документе, содержит, помимо соответствующих активных веществ и комбинации МСМ и стронция, дополнительные эксципиенты, носители и добавки, хорошо известные специалисту в данной области техники. Такие эксципиенты включают, например, вещества, способствующие проникновению, эмульгаторы, смачивающие средства, растворители, поверхностно-активные вещества, консерванты, увлажнители, ароматизаторы, красители/пигменты, средства для регулирования вязкости, смягчающие средства,



связывающие вещества, абсорбенты, буферные вещества, хелатирующие вещества, вещества с кондиционирующим действием в различных концентрациях в диапазоне от 0,01% до 70% мас./мас.

Описанные композиции, предназначенные для местного применения, обычно содержат вещество, способствующее проникновению. Химические усилители проницаемости или вещества, способствующие проникновению (СРЕ), представляют собой молекулы, которые взаимодействуют с компонентами наружного рогового слоя кожи (SC), ограничивающего скорость проникновения веществ, и повышают его проницаемость. Стратегия повышения проникновения химических веществ используется в косметических и медицинских средствах, описанных в данном документе, для улучшения местной доставки лекарственного средства. Неограничивающие примеры химических усилителей проницаемости включают этанол, диметилсульфоксид, диметилизосорбид, сложные эфиры жирных кислот, такие как изопропилмирикат (IPM), монокаприлат пропиленгликоля (PGMC), пропиленгликольмонолаурат (PGML)), сложные эфиры алкиловых и бензойных кислот (например, этилацетат, октилсалицилат (OS)), эфирные спирты (например, Transcutol®), амиды (например, азон (Лаурокапрам)), жирные кислоты (например, олеиновую кислоту (OA)), глицерин и гликоли, такие как пропиленгликоль (PG).

В некоторых вариантах реализации данного изобретения рассматриваемое косметическое или лекарственное средство может содержать пропиленгликоль в качестве вещества, способствующего проникновению.

В описанных в данном документе косметических средствах и средствах по уходу за кожей пропиленгликоль может дополнительно использоваться как увлажнитель и кондиционер. Пропиленгликоль действует как увлажнитель при низкой концентрации: он удерживает воду и переносит ее к наружному слою кожи. Следовательно, описанные косметические средства, содержащие пропиленгликоль, также хорошо увлажняют кожу и обеспечивают ее гладкость.

Описанная композиция может быть составлена в форме мази, крема, лосьона, масла, раствора (в некоторых вариантах реализации данного изобретения водного раствора), эмульсии, наноэмульсии, геля, пасты, молочка, аэрозоля, порошка или пены. В некоторых вариантах реализации данного изобретения состав представляет собой состав на водной основе, например, гель или водный раствор. В некоторых вариантах реализации данного изобретения состав представляет собой эмульсию «масло в воде», наноэмульсию, микроэмульсию, крем «масло в воде», пену, лосьон или спрей.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения рассматриваемая композиция составлена в виде косметического средства или средства по уходу за кожей и/или лекарственного средства в форме, например, маски, пилинга, мыла (жидкого или твердого), шампуня, крема или геля для бритья, после бритья, солнцезащитного средства, косметики и/или средства для снятия макияжа.

Описанная композиция, составленная в качестве лекарственного и/или косметического средства/продукта для ухода за кожей, позволяет использовать высокие концентрации активных лекарственных и/или косметических ингредиентов при низком уровне pH без типичных раздражений и побочных эффектов (покраснения и т. д.), возникающих в результате химического раздражителя или низкого уровня pH. Это связано с тем, что описанные в данном документе композиции содержат МСМ и соль стронция, которые обеспечивают защитный эффект. Поскольку и МСМ, и стронций обеспечивают защиту кожи, в контексте данного документа они также называются «дермозащитой».

Комбинацию МСМ и стронция можно использовать до или после применения комбинации БПО и азелаиновой кислоты. Когда МСМ и стронций составлены в лекарственной форме без БПО и азелаиновой кислоты, их можно применять до или после применения дозированной лекарственной формы, содержащей БПО и азелаиновую кислоту, предпочтительно вскоре после ее нанесения, чтобы достичь желаемого эффекта сразу – снижения или устранения раздражения, покраснения и/или нейrogenного воспаления.

В данном изобретении предложены более эффективные средства для ухода за кожей, которые не имеют типичных побочных эффектов, таких как покраснение, зуд, жжение, покалывание и т. д. Эффективность средств повышается, поскольку субъект с большей вероятностью будет использовать эти средства в соответствии с предписаниями, если побочные эффекты отсутствуют или побочные эффекты легкие. Кроме того, субъект, применяющий, например, лечение против акне, розацеа и/или себореи, с большей вероятностью будет держать продукты на коже дольше, если он не испытывает дискомфорта или неприятных ощущений, что способствует полной эффективности, заложенной в средстве. Кроме того, описанные продукты позволяют субъекту или практикующему врачу увеличить количество активных ингредиентов, поскольку побочные эффекты, например, раздражение и покраснение, устраняются или уменьшаются, а эффективность активных ингредиентов не ухудшается и не снижается из-за добавления стронция и МСМ.

Типичные способы нанесения описанного косметического и/или терапевтического средства включают использование пальцев, физического аппликатора, такой как кисть,

палочка, тампон, салфетка или ткань, или путем нанесения или приклеивания заранее подготовленного аппликатора, уже содержащего состав, например, тканевой маски.

### **Способы лечения**

В другом аспекте данное изобретение относится к способу лечения, предотвращения, улучшения, смягчения и/или облегчения кожного заболевания, расстройства или состояний, при которых может быть полезным местное совместное применение БПО и азелаиновой кислоты, включающий введение эффективного количества рассматриваемой композиции и/или рассматриваемого состава, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения кожное заболевание, расстройство или состояние, при котором может оказаться полезным совместное местное применение БПО и азелаиновой кислоты, представляет собой, например, но не ограничиваясь, акне, розацеа, себорею и/или демодекоз.

В еще одном дополнительном аспекте данное изобретение относится к способу лечения, предотвращения, улучшения, смягчения, облегчения и/или уменьшения одного или более из: нейrogenного воспаления, жжения, зуда, покалывания, покраснения, раздражения и/или других ощущений и чувств, связанных с местным применением или нанесением БПО и азелаиновой кислоты, причем способ включает введение эффективного количества рассматриваемой композиции и/или рассматриваемого состава, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах реализации БПО и азелаиновую кислоту применяют/наносят одновременно (совместное нанесение или совместное введение).

В некоторых вариантах реализации данного изобретения БПО и/или азелаиновую кислоту применяют совместно с солью стронция и МСМ для лечения, предотвращения и/или уменьшения нейrogenного воспаления.

В некоторых вариантах реализации данного изобретения местное введение или совместное введение БПО и азелаиновой кислоты (вместе с МСМ и солью стронция) предназначено для лечения, например, но не ограничиваясь, акне, розацеа, себореи и/или демодекоза.

Акне представляет собой распространенное кожное заболевание, характеризующееся появлением прыщей на лице, груди и спине. Это происходит, когда поры кожи забиваются кожным салом, омертвевшими клетками кожи и бактериями.

Юношеское акне, медицинский термин, обозначающий обыкновенные угри, является наиболее распространенным кожным заболеванием. Хотя акне может возникнуть в

любом возрасте, оно обычно начинается в период полового созревания и ухудшается в подростковом возрасте. Почти у 85% людей в возрасте от 12 до 25 лет появляется акне. До 20% женщин страдают легкой формой акне.

Сальные железы (также называемые сальными фолликулами) расположены прямо под поверхностью кожи. Они производят кожное сало, называемое себумом, естественный увлажнитель кожи. Эти фолликулы открываются на коже через поры. В период полового созревания повышенный уровень андрогенов (мужских гормонов) приводит к тому, что железы производят слишком много себума. Когда избыток себума соединяется с мертвыми, липкими клетками кожи, образуется твердая пробка или комедон, который блокирует поры. Легкое неинфекционное акне включает два типа комедонов: белые угри и черные угри.

Умеренные и тяжелые воспалительные типы акне возникают в результате проникновения в закупоренный фолликул *Propionibacterium acnes*, бактерий, которые обычно живут на коже. Прыщ образуется, когда поврежденный фолликул ослабевает и лопается, высвобождая себум, бактерии, кожу и лейкоциты в окружающие ткани. Воспаленные прыщи у поверхности кожи называются папулами; когда они глубже, их называют пустулами. Самый тяжелый тип акне включает кисты (закрытые мешочки) и узелки (твердые отеки). Рубцевание происходит, когда новые клетки кожи закладываются для замены поврежденных клеток.

Современные лекарства для местного применения доступны в виде кремов, гелей, лосьонов или салфеток различной силы. К ним относятся антибиотики, такие как эритромицин, клиндамицин и меклоциклин (Меклан); комедолитики (агенты, которые разрыхляют твердые пробки и открывают поры), такие как кислота витамина А (производное витамина А, также известное как ретиноевая кислота, третиноин и ретин-А), салициловая кислота, адапален (Дифферин), резорцин и сера. Также используются препараты, которые действуют как комедолитики и антибиотики, такие как БПО, азелаиновая кислота (Азелекс) или БПО плюс эритромицин (Бензамицин). Эти препараты можно использовать в течении от нескольких месяцев (по меньшей мере 2 месяцев) до нескольких лет для достижения контроля над заболеванием.

Благодаря своим окислительным свойствам БПО проявляет достаточную антисептическую активность в отношении бактерий *Propionibacterium acnes*, а также устойчивых к антибиотикам вариантов *P.acnes* и *Staphylococcus epidermidis*, которые развиваются при длительном применении противомикробных препаратов.

Розацеа представляет собой заболевание кожи, которое обычно появляется у людей в возрасте от 30 до 40 лет. Оно характеризуется покраснением (эритемой) лица, гиперемией кожи, наличием твердых прыщей (папул) или гнойных прыщей (пустул), а также небольших

видимых паукообразных вен, называемых телеангиэктазиями, преимущественно в области лица, включая нос, щеки, лоб и подбородок, но иногда также на спине, шее, коже головы, руках и ногах. На более поздних стадиях заболевания лицо может опухнуть, а нос может приобрести лукообразный вид, называемый ринофимой.

Как и при акне, на коже могут появляться прыщи и папулы. Однако, в отличие от акне, у людей с розацеа нет черных угрей. На ранних стадиях розацеа пациенты обычно испытывают повторяющиеся эпизоды покраснения. В дальнейшем участки лица становятся постоянно красными, на носу и щеках появляются телеангиэктазии в виде воспаленных папул и пустул. Со временем кожа может приобрести шероховатую текстуру апельсиновой корки.

Средство для местного применения, наносимое непосредственно на лицо, можно попробовать в дополнение к пероральному антибиотику или вместо него при лечении розацеа. Местные антибиотики полезны для борьбы с папулами и пустулами при розацеа, но не влияют на красноту, покраснение и телеангиэктазии. Производные витаминов для местного применения, которые используются при лечении акне, также могут играть роль при лечении розацеа. Накопленные данные свидетельствуют о том, что местное применение изотретиноина и азелаиновой кислоты может уменьшить покраснение и прыщи. У некоторых пациентов, использующих эти лекарства, возникает раздражение кожи. На поздних стадиях заболевания может потребоваться хирургическая процедура для улучшения внешнего вида кожи. Чтобы удалить телеангиэктазии, дерматолог может использовать электрокоагуляцию для разрушения кровеносных сосудов.

Себорея представляет собой заболевание сальных желез, характеризующееся избыточной секрецией себума или изменением его качества, приводящим к образованию на коже жирного налета, корочек, жирных чешуек или творожистых пробок. Это обычно сопровождается зудом и/или жжением.

Любой из способов, описанных в данном документе, эффективен для терапевтического и/или косметического лечения кожи, поддерживает успокоение кожи, обеспечивает спокойствие кожи во время лечения и общее спокойствие кожи, и/или обеспечивает косметический эффект на кожу, такой как улучшение внешнего вида кожи.

Совместное применение стронция и МСМ в сочетании с БПО и азелаиновой кислотой, в соответствии с описанными в данном документе вариантами реализации данного изобретения, значительно продлевает длительность эффекта уменьшения раздражения, связанного с наружным применением БПО и/или азелаиновой кислоты, по сравнению с отсутствием совместного применения стронция и/или МСМ. Эффект уменьшения раздражения наблюдается немедленно и в режиме реального времени, без необходимости

ждать между моментом нанесения рассматриваемой композиции и/или состава и моментом, когда он начинает оказывать эффект.

Различные варианты реализации и аспекты данного изобретения, описанные выше и заявленные в разделе формулы изобретения ниже, находят экспериментальное подтверждение в следующих примерах.

## **ПРИМЕРЫ**

Теперь дается ссылка на следующие примеры, которые вместе с приведенными выше описаниями иллюстрируют некоторые варианты реализации данного изобретения в неограничивающем смысле. Как правило, номенклатура, используемая в данном документе, и лабораторные процедуры, используемые в данном описании, включают молекулярные, химические, биохимические и/или микробиологические способы. Такие способы подробно описаны в литературе. Другие общие ссылки предоставлены по всему данному документу. Предполагается, что описанные в данном документе процедуры хорошо известны в данной области техники и предоставлены для удобства читателя.

### **ПРИМЕР 1**

#### **Составы для лечения акне**

Составы для лечения акне, содержащие БПО, азелаиновую кислоту, соль стронция и MSM, были приготовлены с использованием ингредиентов, перечисленных в Таблице 1:

**Таблица 1. Основные ингредиенты состава против акне**

<b>Ингредиент</b>	<b>Концентрация в конечном продукте [% по массе]</b>	<b>Основные функции</b>
Азелаиновая кислота	0,1-25	против акне
Азелоглицин (производное азелаиновой кислоты)	0,1-20	против акне
БПО	0,1-10	против акне
MSM	0,1-10	дермозащита
Хлорид стронция	0,1-10	дермозащита

Глицерин	3-10	увлажняющий агент, вещество, способствующее проникновению
Твин 20, полисорбат 20, полисорбат 80	0,1-2	поверхностно-активные вещества, эмульгаторы
АКВАКСИЛ™ (ксилитилглюкозид + ангидроксилитол + ксилит)	2-3	увлажнение, стимулирование естественной выработки кожей гиалуроновой кислоты
Пропиленгликоль	1-10	увлажняющий агент, вещество, способствующее проникновению
Пропандиол	1-10	контроль вязкости
Вода	до 100	растворитель

БПО поставлялся в форме стабильной наносuspension (наноэмульсии), такой как коммерчески доступный Curoxyl™ BP 42 USP, микронизированная дисперсия БПО на водной основе (40%), соответствующая монографии по бензоилпероксидному гелю управления США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов. БПО добавляли на последнем этапе процесса приготовления при температуре 35°C.

Азелаиновая кислота предоставлялась в виде микронизированных частиц, по меньшей мере половина из которых растворялась в пропиленгликоле и пропандиоле при нагревании, а половина добавлялась на последнем этапе процесса приготовления состава. Таким образом было предотвращено образование конгломератов, в результате которых получается зернистый крем.

Рассматриваемая композиция, приготовленная в виде состава против acne, может дополнительно содержать один или более из следующих эксципиентов: связывающие агенты, антиоксиданты, такие как альфа-арбутин, фуллерен, витамин С, Q10, витамин Е; консерванты; электролиты; красители; смачивающие средства; вещества, способствующее проникновению, такие как пропиленгликоль, диметилизосорбит; увлажняющие средства, такие как гиалуроновая кислота; эфирные масла, придающие аромат (отдушки), такие как масло кожуры лимона *citrus medica* и лимонен; активные косметические агенты, такие как витамины (витамин С, витамин А (ретинол) и/или салициловая кислота; жирные кислоты,

такие как миристиновая кислота, стеариновая кислота, олеиновая кислота и/или пальмитиновая кислота; сфинголипиды; кремний; успокаивающие и/или защитные вещества.

Описанные составы против акне были тщательно разработаны с включением основных ингредиентов, обеспечивающих желаемый эффект против акне, с такими концентрациями и относительными количествами, которые обеспечили бы стабильные и высокоэффективные продукты, составленные в виде кремов или средств для нанесения на кожу.

Благодаря кератолитическим и антибактериальным свойствам БПО и азелаиновой кислоты описанные в данном документе составы особенно полезны для лечения различных форм акне, таких как, но не ограничиваясь, розацеа, юношеское акне, конглобатное акне, кистозное акне, комедоны, тяжелое узелково-кистозное акне, папуло-пустулезное акне, вторичное акне, такое как солнечное акне и акне, вызванное лекарствами.

Описанные составы также эффективны при лечении нарушений функции сальных желез, таких как гиперсеборея акне или простая себорея, и/или себорейный дерматит.

## ***ПРИМЕР 2***

### **Эффект совместного применения МСМ и стронция при лечении розацеа, акне и себореи с помощью БПО и азелаиновой кислоты**

Двадцати субъектам, страдающим розацеа, акне или себореей, давали либо состав, описанный в Примере 1, содержащий БПО, азелаиновую кислоту, соль стронция и МСМ (12 пациентов), либо аналогичный состав, но без МСМ и стронция (4 пациента), который служил контролем, или плацебо (4 пациента).

У всех пациентов в тестируемой группе наблюдалось немедленное улучшение состояния кожи без нежелательных побочных эффектов, в то время как около 90% в контрольной группе отмечали серьезное и сильное покраснение и раздражение, что препятствовало дальнейшему использованию препарата.

Эти результаты ясно демонстрируют, что сочетание БПО и азелаиновой кислоты при местном применении практически допускается для лечения упомянутых выше кожных заболеваний только при совместном применении МСМ и соли стронция.

Кроме того, совместное применение МСМ и соли стронция с БПО или азелаиновой кислотой обеспечивало более быстрые терапевтические результаты и уменьшало побочные эффекты по сравнению с применением БПО или азелаиновой кислоты по отдельности, без МСМ и стронция.



## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиции, содержащие бензоилпероксид (БПО), азелаиновую кислоту, соль стронция метилсульфонилметан (МСМ) и дерматологически приемлемый носитель, составленные в виде одной или более дозированных лекарственных форм, причем по меньшей мере одна дозированная лекарственная форма содержит как БПО, так и азелаиновую кислоту.

2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что концентрация стронция находится в диапазоне от около 0,1% до 10% мас./мас., а концентрация МСМ находится в диапазоне от 0,1% до 20% мас./мас.

3. Композиция по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что концентрация БПО находится в диапазоне от 0,1% до 30% мас./мас.

4. Композиция по п. 3, отличающаяся тем, что концентрация БПО может составлять по меньшей мере один из следующих вариантов: в диапазоне от около 2,5% до около 10% по мас./мас., от около 5% до около 10% мас./мас., от около 8% до около 15% мас./мас., около 5% мас./мас. или около 10% мас./мас.

5. Композиция по любому из пп. 1-4, отличающаяся тем, что концентрация азелаиновой кислоты находится в диапазоне от 0,1% до 40% мас./мас.

6. Композиция по п. 5, отличающаяся тем, что концентрация азелаиновой кислоты составляет по меньшей мере один из следующих вариантов: в диапазоне от около 0,5% до около 25% мас./мас., от около 5% до около 30% мас./мас., от около 10% до около 25% мас./мас., от около 15% до около 35% мас./мас., около 15% мас./мас. или около 25% мас./мас.

7. Композиция по любому из пп. 1-6, отличающаяся тем, что БПО и/или азелаиновая кислота присутствуют в виде однородно распределенных микронизированных частиц.

8. Композиция по любому из пп. 1-7, отличающаяся тем, что соль стронция выбрана из группы, состоящей из хлорида стронция, ацетата стронция, нитрата стронция и гексагидрата хлорида стронция.

9. Композиция по любому из пп. 1-8, дополнительно содержащая по меньшей мере один дополнительный активный ингредиент.

10. Композиция по п. 9, отличающаяся тем, что по меньшей мере один дополнительный активный ингредиент выбран из группы, состоящей из альфа-гидроксикислоты (АГК), бета-гидроксикислоты (БГК), ретиноида, альфа-кетокислоты, дикарбоновой кислоты, арбутина, резорцина, гидрохинона, койевой кислоты, миристиновой кислоты, лауретсульфат натрия, династрия лауретсульфосукцината, серы, витамина С, производного витамина С, каннабиноида, производного азелаиновой кислоты, соли и/или пролекарства, диарилпероксида, алкиларилпероксида и/или циклоалкиларилпероксида.

11. Косметическое или лекарственное средство, содержащее композицию по любому из пп. 1-10.

12. Косметическое или лекарственное средство по п. 11, содержащее один или более ингредиентов, выбранных из антиоксидантов, консервантов, электролитов, красителей, увлажнителей, средств, улучшающих проникновение, увлажняющих эфирных масел, активных косметических агентов, витаминов, незаменимых жирных кислот, отдушек или успокаивающих и защитных средств.

13. Косметическое или лекарственное средство по п. 11 или 12, содержащее пропиленгликоль в качестве средства, улучшающего проникновение.

14. Косметическое или лекарственное средство по любому из пп. 11-13, составленное в виде по меньшей мере одной из следующих форм: мази, крема, спрея, лосьона, масла, раствора, эмульсии, наноэмульсии, геля, пасты, молочка, аэрозоля, порошка или пены.

15. Косметическое или лекарственное средство по любому из пп. 11-14, которое физически и/или химически стабильно в течение периода по меньшей мере 3 месяцев при температуре от 4 до 40°C.

16. Способ лечения, предотвращения, улучшения и/или облегчения кожных заболеваний, расстройств или состояний, при которых полезно местное совместное применение БПО и азелаиновой кислоты, включающий введение эффективного количества, содержащих их, композиции и/или косметического или лекарственного средства, по любому из пп. 1-15.

17. Способ по п. 16, отличающийся тем, что кожное заболевание, расстройство или состояние представляет собой по меньшей мере одно из: акне, розацеа или себорею.

18. Способ лечения, предотвращения, улучшения, облегчения и/или уменьшения нейrogenного воспаления и/или ощущений и чувств, связанных с местным применением БПО и/или азелаиновой кислоты, включающий введение эффективного количества содержащих их, композиции и/или косметического или лекарственного средства, по любому из пп. 1-15.

19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что ощущения и чувства, связанные с местным применением БПО и/или азелаиновой кислоты, представляют собой местную боль, раздражение, покалывание, жжение, зуд, отек, покраснение и неприятные ощущения.

20. Способ по п. 18 или 19, отличающийся тем, что БПО и азелаиновую кислоту применяют местно совместно при лечении по меньшей мере одного из: акне, розацеа или себореи.