

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490734 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.05.27(51) Int. Cl. A61K 31/454 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2022.09.14

(54) КОМПОЗИЦИИ И СОСТАВЫ ИНГИБИТОРА АКТ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, ЛЕЧЕНИЯ И УЛУЧШЕНИЯ КОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СОСТОЯНИЙ И НАРУШЕНИЙ

(31) 63/244,353; 63/344,440; 63/400,014

(32) 2021.09.15; 2022.05.20; 2022.08.22

(33) US

(86) PCT/US2022/076440

(87) WO 2023/044351 2023.03.23

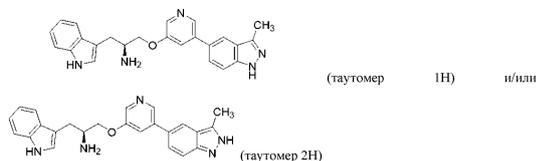
(71) Заявитель:
ДЕРМБИОНТ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Де Суза Марк, Кинкейд Джон,
Бьютнер Карл, Тэйлор Эмма, Гидали
Бонжур Флоренсия Мария, Кофр
Уррутия Ванесса Александра,
Гриннавэй Эванс Чарли Родни (US)

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

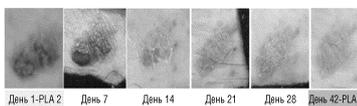
(57) В рамках настоящего изобретения предусматривается композиция, содержащая соединение, имеющее структуру



его фармацевтически приемлемую соль(и), и один или несколько эксципиентов, выбранных из (a)-(g): а) C₂₋₆ спирт; б) органический растворитель и/или усилитель проникновения; с) антиоксидант; d) консервант; е) вода; f) регулятор рН; и g) гелеобразующее вещество, где C₂₋₆ спирт, органический растворитель и/или усилитель проникновения, антиоксидант, консервант, вода, регулятор рН и гелеобразующее вещество определены и описаны в изобретении. Также в изобретении описаны способы лечения кожного заболевания, состояния или нарушения, в частности себорейного кератоза, с использованием композиций.

211-0704-SKLT C - PLA с 2 до 1

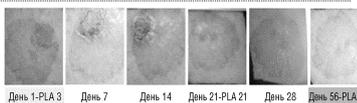
Когорта 1, ВИД, 14 дней



День 1-PLA 2 День 7 День 14 День 21 День 28 День 42-PLA 1

211-0710-SKLT A - PLA с 3 до 0

Когорта 2, ВИД, 28 дней



День 1-PLA 3 День 7 День 14 День 21-PLA 21 День 28 День 56-PLA 0

A1

202490734

202490734

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580707EA/085

КОМПОЗИЦИИ И СОСТАВЫ ИНГИБИТОРА АКТ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, ЛЕЧЕНИЯ И УЛУЧШЕНИЯ КОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СОСТОЯНИЙ И НАРУШЕНИЙ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

[0001] Настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке США 63/244353, поданной 15 сентября 2021 года, предварительной заявке США 63/344440, поданной 20 мая 2022 года, и предварительной заявке США 63/400014, поданной 22 августа 2022 года; все из которых включены в настоящее описание в качестве ссылок в полном объеме.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Себорейный кератоз (СК) представляет собой доброкачественные опухоли кожи, которые обычно развиваются с возрастом индивидуума, и наиболее часто встречается у индивидуумов старше 50 лет. От новообразований страдают свыше 80 миллионов американцев, они являются незлокачественными, но могут вызывать неудобство или быть нежелательными с косметической точки зрения. Как правило, СК встречаются на голове, шее или туловище, и проявляются рядом различных морфологий, таких как выступающая, плоская, шелушащаяся, восковидная, и имеют цвет от светло-коричневого до черного. Размер очагов СК может находиться в диапазоне от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, и они могут встречаться в качестве единичного случая или в качестве множественных очагов на одном индивидууме. СК являются результатом мутации и клональной экспансии кератиноцитов, которые пролиферируют в шиповатом слое эпидермиса. Хотя они не являются злокачественными, очаги СК имеют многие общие характеристики со злокачественными опухолями и более 80% СК имеют онкогенные мутации. Ряд этих мутаций находятся в генах, которые вовлечены в рост опухоли, дифференцировку кератиноцитов и апоптоз или клеточную смерть.

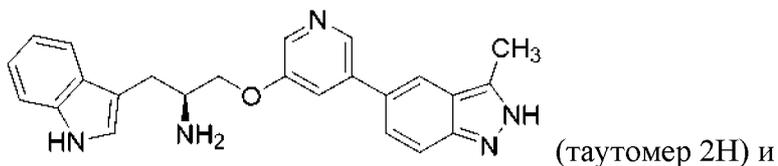
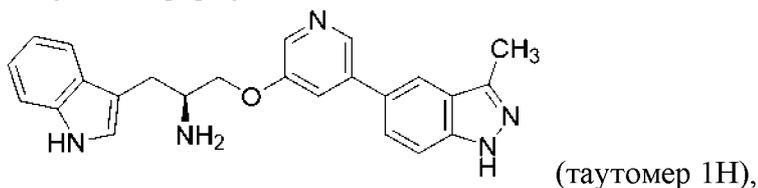
[0003] Несмотря на то, что они являются результатом клональных мутаций, очаги СК не имеют никакого злокачественного потенциала, поскольку, в отличие от рака кожи, очаги СК имеют нормальную активность гена-супрессора опухолевого роста p53. Akt-киназа, также известная как протеинкиназа В (PKB), является центральным элементом каскадов тирозинкиназы/PI3K/Akt/mTOR и Ras/митоген-активируемой протеинкиназы, которые являются каскадами супрессии онкогенеза/опухолей. Akt является семейством серин/треониновых киназ, состоящим из трех изоформ, называемых Akt1, Akt2 или Akt3. Akt1 ингибирует апоптотические механизмы и вовлечена в каскады клеточного выживания, может способствовать синтезу белков и является важной в клеточных каскадах, обеспечивающих рост тканей. Повышенная активность Akt может блокировать каскад p53, препятствуя апоптозу или нормальной клеточной смерти, одновременно способствуя усилению роста, который вызывает опухоли. Очаги СК имеют повышенные уровни фосфорилирования Akt, что может указывать на то, что Akt является более активной в этих

клетках, что ведет к снижению клеточной смерти и усиленному росту и пролиферации клеток, формирующих доброкачественную опухоль.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Современные способы лечения СК включают поверхностное выскабливание, замораживание, или срезание или тангенциальное иссечение, или химическую деструкцию очагов СК с использованием высококонцентрированного пероксида водорода (40% масс./масс.), которые могут вызвать раздражение кожи и повреждение здоровых кератиноцитов. Альтернативной стратегией для лечения СК является нацеливание на и ингибирование Akt, и, следовательно, каскада, регулирующего развитие опухоли при СК.

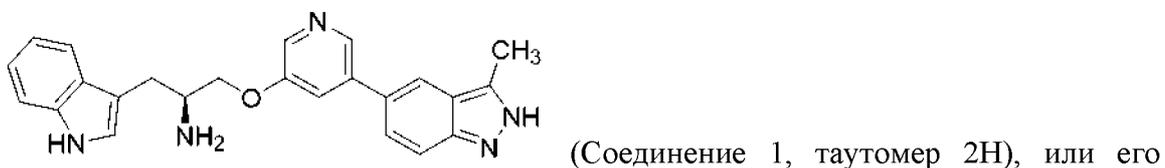
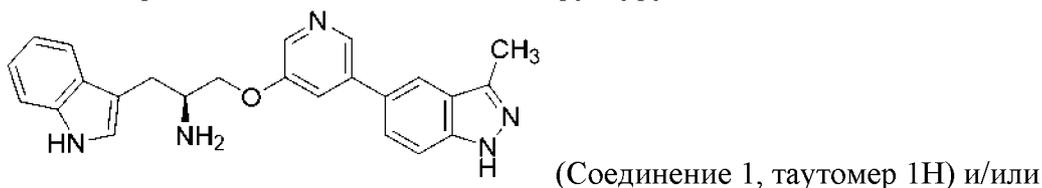
[0005] Ингибиторы Akt (упоминаемые в настоящем описании как соединение 1), соответствующие формулам:



их фармацевтически приемлемые соли особенно трудно солюбилизировать в композицию, которая легко вводится, является терапевтически эффективной и не вызывает раздражение кожи.

[0006] Обычные растворители, используемые для составления других низкомолекулярных соединений, такие как легкое минеральное масло или вода, не солюбилизуют соединение 1 для применения в клинически приемлемой композиции. Соответственно, существует острая необходимость в разработке композиции для местного применения, включающей соединение 1, которая может быть доставлена местным путем при снижении раздражения кожи, для лечения кожных нарушений, таких как себорейный кератоз.

[0007] В первом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для местного применения. Фармацевтическая композиция для местного применения содержит соединение, имеющее структуру:

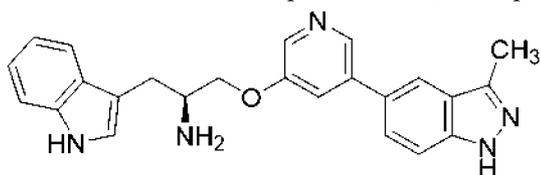


фармацевтически приемлемую соль или их таутомер, и один или несколько эксципиентов, выбранных из (a)-(g):

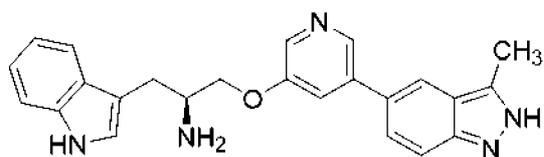
- a) C₂₋₆ спирт;
- b) органический растворитель и/или усилитель проникновения;
- c) антиоксидант;
- d) консервант;
- e) вода;
- f) регулятор pH; и
- g) гелеобразующее вещество,

где C₂₋₆ спирт, органический растворитель и/или усилитель проникновения, антиоксидант, консервант, вода, регулятор pH и гелеобразующее вещество определены и описаны в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена с от приблизительно 0,01% до приблизительно 10%, приблизительно 0,01% или приблизительно 10% соединения 1 (например, соединение 1, таутомер 1Н, и/или соединение 1, таутомер 2Н) или его соли. В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена с от приблизительно 0,01% до приблизительно 5%, приблизительно 0,01%, или приблизительно 5% соединения 1 (например, соединение 1, таутомер 1Н, и/или соединение 1, таутомер 2Н) или его соли. В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена с от приблизительно 0,1% до приблизительно 10%, приблизительно 0,1%, или приблизительно 10% соединения 1 (например, соединение 1, таутомер 1Н, и/или соединение 1, таутомер 2Н) или его соли. В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена с от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, приблизительно 0,1%, или приблизительно 1% соединения 1 (например, соединение 1, таутомер 1Н, и/или соединение 1, таутомер 2Н) или его соли. В некоторых случаях композицию применяют один или два раза в сутки. Например, композицию применяют два раза в сутки. В некоторых случаях композицию применяют в течение от приблизительно 2 недель до приблизительно 8 недель. В некоторых случаях композицию применяют в течение приблизительно 2 недель. В некоторых случаях композицию применяют в течение приблизительно 4 недель.

[0008] Во втором аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для местного применения, содержащей соединение, имеющее структуру:



и/или



, или его фармацевтически приемлемую соль или их таутомер, и пять или более эксципиентов, включающих этанол, пропиленгликоль, 2-(2-

этоксиэтокси)этанол, воду, гидроксипропилцеллюлозу, необязательно антиоксидант и необязательно консервант, где антиоксидант и консервант определены и описаны в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена с от приблизительно 0,01% до приблизительно 10%, приблизительно 0,01%, или приблизительно 10% соединения 1 (например, соединение 1, таутомер 1Н, и/или соединение 1, таутомер 2Н) или его соли. В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена с от приблизительно 0,01% до приблизительно 5%, приблизительно 0,01%, или приблизительно 5% соединения 1 (например, соединение 1, таутомер 1Н, и/или соединение 1, таутомер 2Н) или его соли. В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена с от приблизительно 0,1% до приблизительно 10%, приблизительно 0,1%, или приблизительно 10% соединения 1 (например, соединение 1, таутомер 1Н, и/или соединение 1, таутомер 2Н) или его соли. В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена с от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, приблизительно 0,1%, или приблизительно 1% соединения 1 (например, соединение 1, таутомер 1Н, и/или соединение 1, таутомер 2Н) или его соли. В некоторых случаях композицию применяют один или два раза в сутки. Например, композицию применяют два раза в сутки. В некоторых случаях композицию применяют в течение от приблизительно 2 недель до приблизительно 8 недель. В некоторых случаях композицию применяют в течение приблизительно 2 недель. В некоторых случаях композицию применяют в течение приблизительно 4 недель.

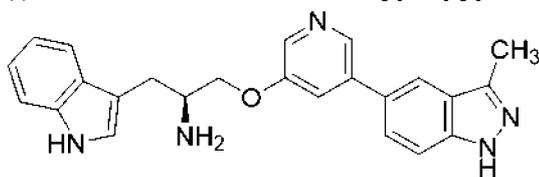
[0009] В третьем аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения кожного заболевания, состояния или нарушения у индивидуума, нуждающегося в этом, где способ включает применение у индивидуума композиции, как описано в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена с от приблизительно 0,01% до приблизительно 10%, приблизительно 0,01% или приблизительно 10% соединения 1 (например, соединение 1, таутомер 1Н, и/или соединение 1, таутомер 2Н) или его соли. В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена с от приблизительно 0,01% до приблизительно 5%, приблизительно 0,01% или приблизительно 5% соединения 1 (например, соединение 1, таутомер 1Н, и/или соединение 1, таутомер 2Н) или его соли. В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена с от приблизительно 0,1% до приблизительно 10%, приблизительно 0,1% или приблизительно 10% соединения 1 (например, соединение 1, таутомер 1Н, и/или соединение 1, таутомер 2Н) или его соли. В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена с от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, приблизительно 0,1% или приблизительно 1% соединения 1 (например, соединение 1, таутомер 1Н, и/или соединение 1, таутомер 2Н) или его соли. В некоторых случаях композицию применяют один или два раза в сутки.

Например, композицию применяют два раза в сутки. В некоторых случаях композицию применяют в течение от приблизительно 2 недель до приблизительно 8 недель. В некоторых случаях композицию применяют в течение приблизительно 2 недель. В некоторых случаях композицию применяют в течение приблизительно 4 недель.

[0010] В четвертом аспекте настоящее изобретение относится к набору, содержащему фармацевтическую композицию для местного применения, как описано в настоящем описании, в тубе, гибкой алюминиевой тубе или тубе из слоистой пластмассы, с инструкциями по применению.

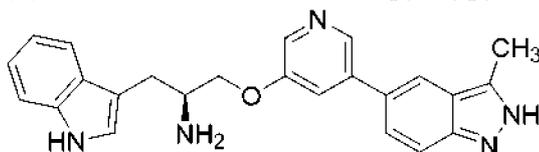
[0011] В следующем аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения кожного очага, где способ включает местное нанесение на кожный очаг композиции, содержащей:

(i) соединение, имеющее структуру:



(таутомер 1H) или его соль, и/или

(ii) соединение, имеющее структуру:



(таутомер 2H) или его соль,

где общее количество (i), (ii), или (i) и (ii), присутствующее в композиции, составляет от 0,1% до 1% по массе. Альтернативно, общее количество (i), (ii), или (i) и (ii), присутствующее в композиции, составляет от 0,01% до 10% или от 0,01% до 5%.

[0012] В некоторых вариантах осуществления кожный очаг представляет собой кератоз. В некоторых вариантах осуществления кератоз представляет собой себорейный кератоз. В некоторых вариантах осуществления композицию применяют один, два, три или четыре раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления композицию применяют один, два, три или четыре раза в сутки в течение от приблизительно 14 дней до приблизительно 28 дней. В некоторых вариантах осуществления композицию применяют один, два, три, четыре или пять раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления композицию применяют курсом, включающим 1-4 применений в сутки в течение приблизительно 1-7 дней, после чего применение не проводят в течение приблизительно 1-7 дней. В некоторых вариантах осуществления курс включает два ведения в сутки в течение приблизительно 4 дней, после чего применение не проводят в течение приблизительно 4 дней. В некоторых вариантах осуществления курс повторяют приблизительно 2-10 раз. В некоторых вариантах осуществления курс повторяют приблизительно 7 раз. В некоторых вариантах осуществления композицию применяют по меньшей мере один раз в сутки в течение приблизительно 28 дней (например, приблизительно один раз или два раза в сутки). В некоторых вариантах осуществления композицию применяют один раз в сутки три раза в

неделю. В некоторых вариантах осуществления композицию применяют в течение всего приблизительно 1, 2, 3, 4, 5 или 6 месяцев.

[0013] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает окклюзию кожного очага.

[0014] В некоторых вариантах осуществления кожный очаг находится на человеке. В некоторых вариантах осуществления кожный очаг находится на лице, туловище или конечности, или их комбинации, у человека. В некоторых вариантах осуществления лечение включает улучшение на один балл или более показателя Оценки очага повреждения врачом (PLA) по сравнению с показателем до применения композиции. В некоторых вариантах осуществления показатель PLA перед применением составляет по меньшей мере 2.

[0015] В некоторых вариантах осуществления лечение включает уменьшение толщины кожного очага до менее 1 мм. В некоторых вариантах осуществления толщина кожного очага до применения составляет 1 мм или более. В некоторых вариантах осуществления длина кожного очага до применения составляет от 1 мм до 15 мм, и ширина кожного очага до применения составляет от 1 мм до 15 мм.

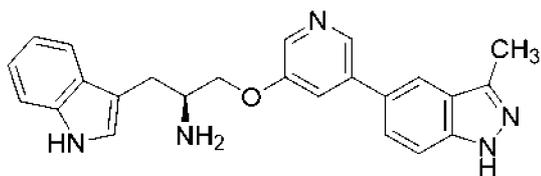
[0016] В некоторых вариантах осуществления лечение включает индукцию апоптоза кератиноцитов в кожном очаге.

[0017] В некоторых вариантах осуществления апоптоз определяют с помощью анализа TUNEL.

[0018] В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой состав геля. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит спирт, гелеобразующее вещество или антиоксидант, или комбинацию двух или более из них.

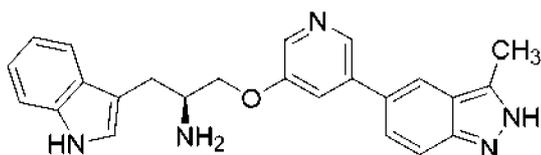
[0019] В следующем аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей:

(i) соединение, имеющее структуру:



(таутомер 1H) или его соль, и/или

(ii) соединение, имеющее структуру:



(таутомер 2H) или его соль,

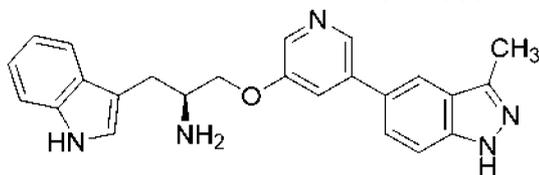
где общее количество (i), (ii), или (i) и (ii), присутствующее в композиции, составляет от 0,1% до 1% по массе. Альтернативно, общее количество (i), (ii), или (i) и (ii), присутствующее в композиции, составляет от 0,01% до 10% или от 0,01% до 5%.

[0020] В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой состав геля. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит спирт,

гелеобразующее вещество или антиоксидант, или комбинацию двух или более из них. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит консервант. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит гелеобразующее вещество.

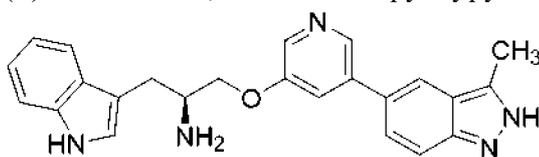
[0021] В следующем аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей:

(i) соединение, имеющее структуру:



(таутомер 1H) или его соль, и/или

(ii) соединение, имеющее структуру:



(таутомер 2H) или его соль;

и один или несколько эксципиентов, выбранных из (a)-(e):

- a) спирт;
- b) органический растворитель и/или усилитель проникновения;
- c) антиоксидант;
- d) консервант и
- e) гелеобразующее вещество.

[0022] В любом из вышеуказанных и следующих далее аспектов и вариантов осуществления композиция может содержать спирт, органический растворитель и/или усилитель проникновения, антиоксидант, консервант или гелеобразующее вещество, или комбинацию двух или более из них. Композицию можно вводить в способах, описанных в настоящем описании.

[0023] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит спирт. В некоторых вариантах осуществления спирт включает этанол, пропанол, изопропанол, н-бутанол, изобутанол, 2-бутанол или трет-бутанол, пропиленгликоль, (2-(2-этоксиэтокси)этанол), феноксиэтанол или комбинацию двух или более из них. В некоторых вариантах осуществления спирт включает C_{2-6} спирт. В некоторых вариантах осуществления C_{2-6} спирт включает этанол, пропанол, изопропанол, н-бутанол, изобутанол, 2-бутанол или трет-бутанол, или комбинацию двух или более из них. В некоторых вариантах осуществления C_{2-6} спирт включает этанол. В некоторых вариантах осуществления C_{2-6} спирт присутствует в количестве от 1% до 30%, от 5% до 30%, от 10% до 30%, от 5% до 20%, от 10% до 20% или приблизительно 15% по массе композиции. В некоторых вариантах осуществления общее количество спирта, присутствующее в композиции, составляет от приблизительно 1% до приблизительно 80% по массе композиции.

[0024] В некоторых вариантах осуществления спирт включает органический растворитель и/или усилитель проникновения.

[0025] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит органический растворитель и/или усилитель проникновения. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель и/или усилитель проникновения включает C₂₋₆ алкиленгликоль, C₁₋₃ алкил-(OCH₂CH₂)₁₋₅-ОН, полиэтиленгликоль, глицерин, жирный спирт, жирный сложный эфир или жирный простой эфир, или комбинацию двух или более из них. В некоторых вариантах осуществления C₂₋₆ алкиленгликоль представляет собой пропиленгликоль; C₁₋₃ алкил-(OCH₂CH₂)₁₋₅-ОН представляет собой 2-(2-этоксизтокси)этанол; и полиэтиленгликоль представляет собой ПЭГ200, ПЭГ400 или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель и/или усилитель проникновения включает пропиленгликоль и/или 2-(2-этоксизтокси)этанол. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель и/или усилитель проникновения присутствует в количестве от 50% до 99%, от 50% до 80%, от 50% до 70% или приблизительно 60% по массе композиции.

[0026] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит антиоксидант. В некоторых вариантах осуществления антиоксидант включает бутилированный гидрокситолуол, бутилированный гидроксианизол, пропилгаллат или комбинацию двух или более из них. В некоторых вариантах осуществления антиоксидант включает бутилированный гидрокситолуол. В некоторых вариантах осуществления антиоксидант присутствует в количестве от 0,01% до 5%, от 0,01% до 0,2%, от 0,01% до 0,1% или приблизительно 0,05% по массе композиции.

[0027] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит консервант. В некоторых вариантах осуществления консервант включает феноксиэтанол. В некоторых вариантах осуществления консервант присутствует в количестве от 0,5% до 5,0%, от 0,5% до 2% или приблизительно 1% по массе композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит воду в количестве от 0% до 25%, от 5% до 25%, от 10% до 25%, от 15% до 25% или приблизительно 20% по массе композиции.

[0028] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит гелеобразующее вещество. В некоторых вариантах осуществления гелеобразующее вещество включает гидроксипропилцеллюлозу. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилцеллюлоза имеет среднюю молекулярную массу от 700000 Да до 1150000 Да. В некоторых вариантах осуществления гелеобразующее вещество присутствует в количестве от 0,5% до 5% или приблизительно 2% по массе композиции.

[0029] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит этанол, пропиленгликоль, 2-(2-этоксизтокси)этанол и гидроксипропилцеллюлозу. В некоторых вариантах осуществления этанол присутствует в количестве от 10% до 30%, от 10% до 20% или приблизительно 15% по массе; пропиленгликоль присутствует в количестве от 10% до 30%, от 10% до 20% или приблизительно 15% по массе; 2-(2-этоксизтокси)этанол присутствует в количестве от 30% до 70%, от 40% до 60% или приблизительно 47% по

массе; и гидроксипропилцеллюлоза, имеющая среднюю молекулярную массу от 700000 Да до 1150000 Да, присутствует в количестве от 1% до 3% или приблизительно 2% по массе композиции. В некоторых вариантах осуществления этанол присутствует в количестве приблизительно 15% по массе; пропиленгликоль присутствует в количестве приблизительно 15% по массе; 2-(2-этоксиэтокси)этанол присутствует в количестве приблизительно 47% по массе; и гидроксипропилцеллюлоза, имеющая среднюю молекулярную массу приблизительно 850000 Да, присутствует в количестве приблизительно 2% по массе композиции.

[0030] В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит антиоксидант и/или консервант. В некоторых вариантах осуществления антиоксидант включает бутилированный гидрокситолуол, бутилированный гидроксианизол или пропилгаллат, или комбинацию двух или более из них; и консервант включает феноксиэтанол. В некоторых вариантах осуществления антиоксидант включает бутилированный гидрокситолуол в количестве от 0,01% до 0,1% или приблизительно 0,05% по массе; и консервант включает феноксиэтанол в количестве от 0,5% до 2% или приблизительно 1% по массе. В некоторых вариантах осуществления антиоксидант включает бутилированный гидрокситолуол в количестве приблизительно 0,05% по массе; и консервант включает феноксиэтанол в количестве приблизительно 1% по массе композиции.

[0031] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит регулятор pH, необязательно кислоту и, кроме того, необязательно лимонную кислоту.

[0032] В некоторых вариантах осуществления пропиленгликоль представляет собой сверхочищенный пропиленгликоль.

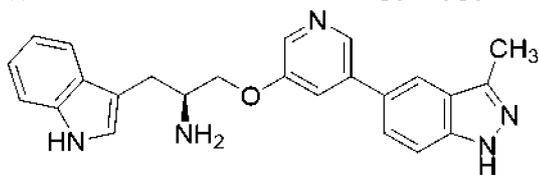
[0033] В некоторых вариантах осуществления 2-(2-этоксиэтокси)этанол представляет собой Transcutol HP, имеющий чистоту > 99,90%.

[0034] В некоторых вариантах осуществления общее количество (i), (ii), или (i) и (ii), присутствующее в композиции, составляет от 0,01% до 10%, от 0,1% до 10,0%, от 0,5% до 5%, от 0,5% до 2%, от 0,1% до 1% или приблизительно 1% по массе или приблизительно 0,1% по массе композиции.

[0035] В некоторых вариантах осуществления общее количество (i), (ii), или (i) и (ii), составляет приблизительно 1% по массе композиции.

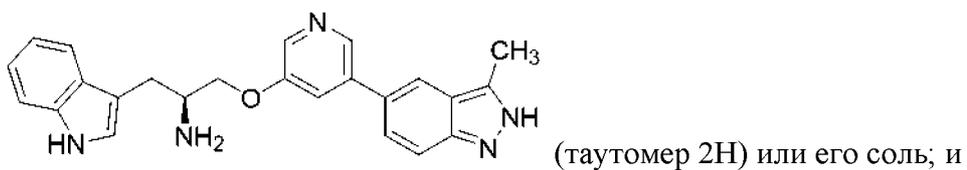
[0036] В следующем аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей:

(i) соединение, имеющее структуру:



(таутомер 1H) или его соль, и/или

(ii) соединение, имеющее структуру:



этанол, пропиленгликоль, 2-(2-этоксиэтокси)этанол, гидроксипропилцеллюлозу и необязательно антиоксидант, и необязательно консервант.

[0037] В некоторых вариантах осуществления антиоксидант, когда он присутствует, включает бутилированный гидрокситолуол; и консервант, когда он присутствует, включает феноксиэтанол.

[0038] В некоторых вариантах осуществления композиция имеет вязкость от приблизительно 10000 сПз до приблизительно 30000 сПз.

[0039] В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой фармацевтическую композицию. В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой композицию для местного применения. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет форму геля, мази, лосьона, пены или эмолента. В некоторых вариантах осуществления композиция является компонентом пластыря, тейпа, пленки, облатки или повязки.

[0040] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения кожного заболевания, состояния или нарушения у индивидуума, нуждающегося в этом, включающему применение у индивидуума композиции, описанной в настоящем описании.

[0041] В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание, состояние или нарушение представляет собой себорейный кератоз, доброкачественную опухоль, злокачественную опухоль, паразит, вирус кожи, иммунное заболевание или нарушение, или бактериальную, грибковую или микробную инфекцию. В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание, состояние или нарушение представляет собой себорейный кератоз. В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание, состояние или нарушение представляет собой доброкачественную опухоль, где доброкачественная опухоль представляет собой доброкачественную сосудистую опухоль, доброкачественную фиброзирующую опухоль, доброкачественную опухоль из адипоцитов, доброкачественную опухоль сальной железы, доброкачественную эпидермальную опухоль, доброкачественный меланоцитарный очаг повреждения или доброкачественную нейрональную опухоль; кожное заболевание, состояние или нарушение представляет собой злокачественную опухоль, где злокачественная опухоль представляет собой злокачественную меланоцитарную опухоль, злокачественную эпидермальную опухоль, злокачественную сосудистую опухоль, злокачественную метастатическую опухоль, злокачественную опухоль из адипоцитов, злокачественную опухоль сальной железы или злокачественную фиброзирующую опухоль; кожное заболевание, состояние или нарушение представляет собой паразит, где паразит принадлежит роду *Trypanosoma* или *Lieshmania*; кожное заболевание, состояние или нарушение представляет собой вирус, где вирус представляет собой вирус контагиозного моллюска или вирус папилломы человека;

или кожное заболевание, состояние или нарушение представляет собой бактериальную, грибковую или микробную инфекцию, где бактериальная, грибковая или микробная инфекция представляет собой отит среднего уха, инфекцию *Staphylococcus aureus*, инфекцию *Mycobacterium*, инфекцию *Porphyromonas*, инфекцию *Salmonella*, инфекцию *Chlamydia*, туберкулез, гингивит или периодонтальное заболевание.

[0042] В некоторых вариантах осуществления композицию наносят местно на голову, кожу черепа, лицо, ухо(уши), шею, грудь, спину, подгрудинную область(и), руку(и), ногу(и), интертригинозную зону(ы), кисть(и), ступню или ступни, или паховую область. В некоторых вариантах осуществления композицию применяют два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления композицию применяют в течение от приблизительно 2 недель до приблизительно 8 недель. В некоторых вариантах осуществления композицию применяют в течение приблизительно 4 недель.

[0043] В некоторых вариантах осуществления композицию применяют прерывистым курсом. В некоторых вариантах осуществления композицию применяют при окклюзии.

[0044] В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание, состояние или нарушение представляет собой нарушение пигментации кожи. В некоторых вариантах осуществления нарушение пигментации кожи представляет собой черный акантоз.

[0045] В другом аспекте настоящее изобретение относится к набору, содержащему фармацевтическую композицию для местного применения в тубе, гибкой алюминиевой тубе или тубе из слоистой пластмассы, с инструкциями по применению.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0046] На **фиг.1А-фиг.1D** представлена локальная кожная переносимость четырех (4) композиций согласно примеру 2, включающих соединение 1 и соответствующие плацебо после кожного применения один раз в сутки или раз в двое суток в течение 14 дней у минипигов Göttingen, определяемая с помощью показателей эритемы и отека.

[0047] На **фиг.2** представлены изображения эксплантатов в анализе TUNEL. TUNEL (коричневый) демонстрирует увеличенный апоптоз в кератиноцитах при себорейном кератозе человека после обработки композицией примера 5, включающей 1% соединения 1, по сравнению с эксплантатами без лечения или эксплантатами после обработки носителем. Верхний ряд: увеличение 4X, нижний ряд: увеличение 10X.

[0048] **Фиг.3А.** График КМ времени до наступления события снижения в очагах повреждения показателей PLA на 1 балл в течение первых 8 недель после лечения, со стратификацией по когортам. Для когорты 1 срединное время ответа в виде снижения PLA на 1 балл составляет 42 дня (от 28 до 42 дней, 95% CI). Для когорт 2 и 3, срединное время ответа в виде снижения PLA на 1 балл составляет 21 день (95% CI когорты 2: от 21 до 35 дней; 95% CI когорты 3: от 21 до 56 дней). В качестве времени цензурирования выбран последний визит.

[0049] **Фиг.3В.** График КМ времени до наступления события снижения в очагах повреждения показателей PLA на 1 балл в течение первых 8 недель после лечения во всех

когортах. Для всех когорт вместе срединное время ответа в виде снижения PLA на 1 балл составляет 21 день (от 21 до 35 дней, 95% CI).

[0050] Фиг.3С. График КМ времени до наступления события снижения в очагах повреждения показателей PLA на 1 балл в течение первых 8 недель после лечения. Для очагов с исходным PLA=2, срединное время ответа в виде снижения PLA на 1 балл составляет 28 дней (от 21 до 42 дней, 95% CI). Для очагов повреждения с исходным PLA=3, срединное время ответа в виде снижения PLA на 1 балл составляет 21 день (от 7 до 42 дней, 95% CI).

[0051] Фиг.4А. График КМ времени до наступления события снижения в очагах повреждения показателей PLA на 2 балла в течение первых 8 недель после лечения, со стратификацией по когортам. Для когорты 1 срединное время ответа в виде снижения PLA на 2 балла составляет 84 дня (от 84 до 84 дней, 95% CI). Для когорты 2 срединное время ответа в виде снижения PLA на 2 балла составляет 63 дня (от 42 до 98 дней, 95% CI). Для когорты 3 срединное время ответа в виде снижения PLA на 2 балла составляет 98 дня (от 56 до 98 дней, 95% CI). В качестве времени цензурирования выбран последний визит.

[0052] Фиг.4В. График КМ времени до наступления события снижения в очагах повреждения показателей PLA на 2 балла в течение первых 8 недель после лечения во всех когортах. Для всех когорт вместе срединное время ответа в виде снижения PLA на 2 балла составляет 84 дня (от 56 до 98 дней, 95% CI).

[0053] Фиг.4С. График КМ времени до наступления события снижения в очагах повреждения показателей PLA на 2 балла в течение первых 8 недель после лечения. Для очагов с исходным PLA=2 срединное время ответа в виде снижения PLA на 2 балла составляет 84 дня (от 70 до 98 дней, 95% CI). Для очагов повреждения с исходным PLA=3 срединное время ответа в виде снижения PLA на 2 балла составляет 56 дней (от 28 до 56 дней, 95% CI).

[0054] Фиг.5А. График КМ времени до наступления события, снижения в очагах повреждения показателей PLA до 0 в течение 8 недель после лечения, со стратификацией по когортам. Для когорты 1 срединное время ответа составляет ≥ 84 дней. Для когорты 2 срединное время ответа составляет 70 дней (от 56 до 98 дней, 95% CI). Для когорты 3 срединное время ответа составляет ≥ 98 дней. В качестве времени цензурирования выбран последний визит.

[0055] Фиг.5В. График КМ времени до наступления события снижения в очагах повреждения показателей PLA до 0. Во всех когортах общее срединное время ответа составляет ≥ 84 дней.

[0056] Фиг.5С. График КМ времени до наступления события снижения в очагах повреждения показателей PLA до 0, для очагов повреждения с исходным PLA=2 срединное время ответа составляет 84 дня (от 70 до 98 дней, 95% CI); для очагов повреждения с исходным PLA=3 срединное время ответа составляет 84 дня (от 56 до 98 дней, 95% CI).

[0057] Фиг.6. Репрезентативные фотографии, демонстрирующие ответ на композицию примера 5 - соединение 1 в когорте 1 с SK (BID в течение 14 дней) и в когорте

2 с СК на фоне лентиго (ВІD в течение 28 дней), соответственно.

[0058] Фиг.7. График КМ времени до наступления события снижения у пациентов показателей PLA на 1 балл в течение первых 28 дней лечения, со стратификацией по когортам (0,1%, нанесение на лицо, 1%, нанесение на лицо, и 1%, нанесение на туловище три раза в неделю).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

[0059] В рамках настоящего изобретения предусматриваются, в различных аспектах, композиции, включающие соединение 1 (в качестве ингибитора Akt) или его соли, и способы применения этих композиций для лечения кожных заболеваний, состояний или нарушений. Композиции можно вводить местным путем, тем самым осуществляя лечение кожных заболеваний, состояний или нарушений. Кожные заболевания, состояния или нарушения включают любое из себорейного кератоза, доброкачественных опухолей, злокачественных опухолей, паразитов, вирусов кожи, иммунных заболеваний или нарушений, и бактериальной, грибковой или микробной инфекции. В частности, композиции для местного применения являются пригодными для лечения себорейного кератоза.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0060] Сокращенные обозначения, используемые в настоящем описании, имеют их общепринятое значение в области химии и биологии.

[0061] "Спирт" относится к алкильной группе (например, C₂₋₆ алкил), как определено в настоящем описании, имеющей гидроксигруппу, присоединенную к атому углерода цепи. Например, спирты, пригодные в рамках настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются ими, этанол, бензиловый спирт, пропанол, изопропанол, бутанол, изобутанол, трет-бутанол, пентанол и гексанол, среди прочих. Спирты, пригодные в рамках настоящего изобретения, являются полностью насыщенными. В некоторых вариантах осуществления спирт представляет собой C₂₋₆ спирт.

[0062] "Алкиленгликоль" относится к соединению, имеющему формулу Н-[О-алкилен]-ОН, 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 C₂₋₆ алкиленгликоль. В некоторых вариантах осуществления C₂₋₆ алкиленгликоль представляет собой пропиленгликоль (1,2-пропандиол). В некоторых вариантах осуществления гликоль представляет собой бутиленгликоль и гексиленгликоль.

[0063] "Диалкиленгликоль" относится к соединению, имеющему формулу НО-(алкилен-О)₂-Н, где алкиленовая группа имеет от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления диалкиленгликоль представляет собой ди-(C₂₋₆ алкилен)гликоль. В некоторых вариантах осуществления ди-(C₂₋₆ алкилен)гликоль представляет собой дипропиленгликоль. Дипропиленгликоль может включать один или несколько изомеров, например 4-окса-2,6-гептандиол, 2-(2-гидроксипропокси)-пропан-1-ол, 2-(2-гидрокси-1-метилэтокси)-пропан-1-ол и 3,3'-оксибис(пропан-1-ол).

[0064] "Полиэтиленгликоль" относится к полимеру, имеющему формулу $\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{OH}$ с варьированием подстрочного "n". Подходящие полиэтиленгликоли могут иметь свободную гидроксильную группу на каждом конце молекулы полимера, или они могут иметь одну или несколько гидроксильных групп, этерифицированных низшим алкилом, например, метильную группу. Также являются пригодными производные полиэтиленгликолей, имеющие этерифицируемые карбоксигруппы. Полиэтиленгликоли, пригодные в рамках настоящего изобретения, могут представлять собой полимеры любой длины цепи или молекулярной массы, и могут включать ветвление. В некоторых вариантах осуществления ПЭГ представляет собой метокси-ПЭГ (макрогол монометиловый эфир или полиэтиленгликоль монометиловый эфир). В некоторых вариантах осуществления средняя молекулярная масса полиэтиленгликоля составляет от приблизительно 200 до приблизительно 9000. В некоторых вариантах осуществления средняя молекулярная масса полиэтиленгликоля составляет от приблизительно 200 до приблизительно 5000. В некоторых вариантах осуществления средняя молекулярная масса полиэтиленгликоля составляет от приблизительно 200 до приблизительно 900. В некоторых вариантах осуществления средняя молекулярная масса полиэтиленгликоля составляет приблизительно 400. Подходящие полиэтиленгликоли включают, но не ограничиваются ими, ПЭГ200, ПЭГ300, ПЭГ400, ПЭГ600 и ПЭГ900. Число после "ПЭГ" в наименовании относится к средней молекулярной массе полимера.

[0065] Эксципиенты "категории USP" относятся к эксципиентам (например, спирт, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, такой как ПЭГ200 и ПЭГ400, и т.п.), которые удовлетворяют или превосходят требования фармакопеи США (USP).

[0066] "Сверхочищенные" эксципиенты относятся к эксципиентам, из которых извлечены их примеси. Сверхочистка удаляет полярные примеси (включая первичные и вторичные продукты окисления) из эксципиента без изменения его химического состава. Удаления этих примесей позволяет снизить взаимодействие эксципиент-активный фармацевтический ингредиент (API) и последующую деградацию API, тем самым сохраняя как стабильность лекарственного вещества, так и конечную композицию или состава. Кроме того, удаление этих примесей может минимизировать клеточное раздражение, что является идеальным для различных путей введения лекарственного средства. Сверхочищенные эксципиенты по настоящему изобретению включают сверхочищенный пропиленгликоль.

[0067] "Сверхочищенный пропиленгликоль" или "S.R.-пропиленгликоль" относится к высокоочищенному пропиленгликолю, который повышает активность лекарственного вещества и стабильность композиции (или состава). В некоторых вариантах осуществления S.R.-пропиленгликоль имеет чистоту не менее чем приблизительно 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8% или 99,9%. В некоторых вариантах осуществления S.R.-пропиленгликоль имеет чистоту не менее чем приблизительно 99,8% или 99,9%.

[0068] "Transcutol" соответствует формуле: $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, которая имеет предпочтительное наименование IUPAC 2-(2-этоксизтокси)этанол. Другие

наименования 2-(2-этоксизтокси)этанола включают диэтиленгликоль моноэтиловый эфир (сокращенно обозначаемый как DGME или DEGEE), диэтиленгликоль этиловый эфир (сокращенно обозначаемый как DEGEE), этилдигликоль, диокситол, 3,6-диокса-1-октанол, Carbitol, Carbitol Cellosolve, Polysolv DE или Dowanal DE. Transcutol включает "Transcutol P", "Transcutol CG" и "Transcutol HP".

[0069] "Transcutol P" относится к высокочистой категории 2-(2-этоксизтокси)этанола. "Transcutol CG" относится к конкретной категории 2-(2-этоксизтокси)этанола, являющейся эффективным солюбилизатором и усилителем эффективности, которая используется в косметической и фармацевтической промышленности. "Transcutol HP" относится к высокочистой категории 2-(2-этоксизтокси)этанол, которая может повышать активность лекарственного вещества и стабильность композиции (или состава). В некоторых вариантах осуществления Transcutol P, CG или HP имеет чистоту не менее чем приблизительно 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8% или 99,9%. В некоторых вариантах осуществления Transcutol P или HP имеет чистоту не менее чем приблизительно 99,8% или 99,9%. В некоторых вариантах осуществления Transcutol HP имеет чистоту приблизительно 99,90%.

[0070] "Жирный спирт" относится к первичному спирту с длинной алифатической цепью, которая является либо насыщенной, либо ненасыщенной. Жирный спирт также может находиться в диапазоне от всего 4-6 атомов углерода вплоть до 22-26 атомов углерода. Жирный спирт включает, но не ограничивается ими, каприновый спирт, ундециловый спирт, лауриловый спирт, тридециловый спирт, миристиловый спирт, пентадециловый спирт, цетиловый спирт, пальмитолеиловый спирт (ненасыщенный), гептадециловый спирт, стеариловый спирт, олеиловый спирт (ненасыщенный), ненадециловый спирт, арахилиловый спирт, генэйкозиловый спирт, бегениловый спирт, эруциловый спирт (ненасыщенный) и лигноцерилловый спирт.

[0071] "Жирный сложный эфир" или "сложный эфир жирной кислоты" относится к типу сложного эфира, который является результатом комбинирования жирной кислоты со спиртом. Когда спирт представляет собой полиэтиленгликоль, жирный сложный эфир относится к жирному сложному эфиру полиоксиэтилена или сложному эфиру жирной кислоты и полиоксиэтилена.

[0072] "Жирный простой эфир" относится к типу простого эфира, который является результатом комбинирования жирного спирта со вторым спиртом. Когда второй спирт представляет собой полиэтиленгликоль, жирный простой эфир относится к жирному простому эфиру полиоксиэтилена.

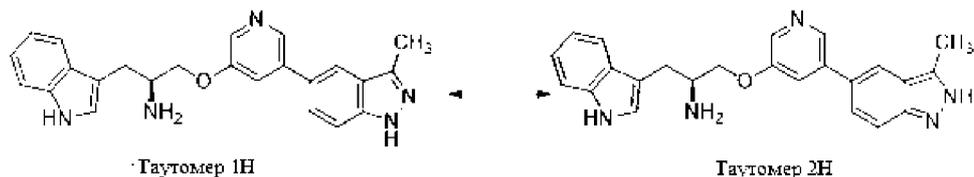
[0073] "Полисорбат" относится к типу жирного сложного эфира, который образован этоксилированным сорбитаном (производное сорбита с полиэтиленгликолем) с жирной кислотой. Примеры полисорбатов включают Полисорбат 20 (полиоксиэтилен (20) сорбитан монолаурат), Полисорбат 40 (полиоксиэтилен (20) сорбитан монопальмитат), Полисорбат 60 (полиоксиэтилен (20) сорбитан моностеарат) и Полисорбат 80 (полиоксиэтилен (20) сорбитан моноолеат). Подходящие полисорбаты включают, но не ограничиваются ими

серию Tween™ (доступную от Uniqema), которая включает Tween 20 (полиоксиэтилен (20) сорбитан монолаурат), Tween 40 (полиоксиэтилен (20) сорбитан монопальмитат), Tween 60 (полиоксиэтилен (20) сорбитан моностеарат) и Tween 80 (полиоксиэтилен (20) сорбитан моноолеат). Другие подходящие полисорбаты включают полисорбаты, приведенные в R. C. Rowe and P. J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006), 5th ed., которая включена в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

[0074] "Глицерид" относится к жирному сложному эфиру, когда спиртовым компонентом является глицерин. Образующиеся глицеридовые жирные сложные эфиры (или глицериды) могут представлять собой моноглицериды, диглицериды или триглицериды. "Моноглицерид" представляет собой глицерид, состоящий из одной цепи жирной кислоты, ковалентно связанной с молекулой глицерина через сложноэфирную связь. "Диглицерид" представляет собой глицерид, состоящий из двух цепей жирной кислоты, ковалентно связанных с молекулой глицерина через сложноэфирные связи. "Триглицерид" представляет собой глицерид, состоящий из трех цепей жирной кислоты, ковалентно связанных с молекулой глицерина через сложноэфирные связи.

[0075] "Соль" относится к кислым или основным солям соединений по настоящему изобретению. Иллюстративными примерами фармацевтически приемлемых солей являются соли минеральных кислот (хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота и т.п.), соли органических кислот (уксусная кислота, пропионовая кислота, глутаминовая кислота, лимонная кислота и т.п.), четвертичные соли аммония (метилйодид, этилийодид и т.п.). Понятно, что фармацевтически приемлемые соли являются нетоксичными. Дополнительная информация, касающаяся подходящих фармацевтически приемлемых солей, может быть найдена в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, которая включена в настоящее описание в качестве ссылки.

[0076] "Таутомер" относится к одному из двух или более структурных изомеров, которые существуют в равновесии и которые без труда конвертируются из одной формы в другую. Соединение 1 может существовать в форме таутомера 1Н и/или 2Н, как показано ниже:



Как используют в рамках изобретения, "соединение 1" включает таутомер 1Н, таутомер 2Н и смеси таутомера 1Н и таутомера 2Н. Соединение 1 также включают соли таутомера 1Н, таутомера 2Н и смеси солей таутомера 1Н и таутомера 2Н.

[0077] "Сольват" относится к соединению, описанному в настоящем описании, или его соли, которые дополнительно включают стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, связанного нековалентными межмолекулярными силами. Когда растворителем является вода, сольват представляет собой гидрат.

[0078] "Гидрат" относится к соединению, которое находится в комплексе с молекулой воды. Соединения по настоящему изобретению могут быть в комплексе с $\frac{1}{2}$ молекулы воды или от 1 до 10 молекул воды.

[0079] Подразумевается, что "композиция" или "состав", как используют в рамках изобретения, охватывают продукт, содержащий конкретные ингредиенты в конкретных количествах, а также любой продукт, который является результатом, прямо или непрямо, комбинирования конкретных ингредиентов в конкретных количествах. Под "фармацевтически приемлемым" подразумевают носитель, разбавитель или эксципиент, который должен быть совместимым с другими ингредиентами композиции (или состава) и не должен быть вредоносным для его реципиента.

[0080] Для любой местной композиции, как описано в настоящем описании, содержание воды относится к общему количеству по массе, включающему часть раствора для коррекции pH (когда он присутствует) (например, 0,1 М, 0,5 М или 1 М раствор лимонной кислоты в воде), этанола (если этанол не является абсолютным этанолом) и конечную часть Q.S. 100 (Q.S означает достаточное количество).

[0081] "Относительная чистота соединения в композиции для местного применения" относится к чистоте соединения (например, соединения 1) в определенный момент времени (например, 8 недель), хранящегося в неблагоприятных условиях (например, 40°C) или в нормальных условиях хранения (например, комнатная температура или 25°C) по сравнению с первоначальной чистотой соединения в нулевой момент времени (т.е. сутки 0). Обычно относительную чистоту соединения в нулевой момент времени (т.е. сутки 0) принимают за 100%.

[0082] "Приблизительно" означает диапазон величин, включающий указанную величину, который специалист в данной области будет обоснованно считать сходным с указанной величиной. В некоторых вариантах осуществления термин "приблизительно" означает нахождение в пределах стандартного отклонения при использовании способов измерения, общепринятых в данной области. В некоторых вариантах осуществления "приблизительно" означает диапазон, находящийся в пределах +/- 10% от указанной величины. В некоторых вариантах осуществления "приблизительно" означает указанную величину.

[0083] "По существу свободен от..." относится к композиции, содержащей не более 1% по массе других эксципиентов, таких как ди-(C₂₋₆ алкилен)гликоль, глицерин, жирный спирт, жирный сложный эфир (например, полисорбат), жирный простой эфир или их комбинации, каждый из которых определен и описан в настоящем описании. Полиэтиленгликоль (например, ПЭГ200 и/или ПЭГ400) и/или C₁₋₃ алкил-(OCH₂CH₂)₁₋₅-ОН (например, 2-(2-этоксиэтокси)этанол или Transcutol HP) содержат примеси, включающие этиленгликоль и/или диэтиленгликоль. Когда в композиции присутствует полиэтиленгликоль (например, ПЭГ200 и/или ПЭГ400) и/или C₁₋₃ алкил-(OCH₂CH₂)₁₋₅-ОН (например, 2-(2-этоксиэтокси)этанол или Transcutol HP), композиция содержит не более 0,5% по массе этиленгликоля и/или диэтиленгликоля в качестве примесей. В некоторых

вариантах осуществления, когда в композиции присутствует полиэтиленгликоль (например, ПЭГ200 и/или ПЭГ400) и/или C₁₋₃ алкил-(OCH₂CH₂)₁₋₅-ОН (например, 2-(2-этоксипропан-2-ил)этанол или Transcutol HP), композиция содержит не более 0,25% по массе этиленгликоля и/или диэтиленгликоля в качестве примесей.

[0084] "Ингибирование", "ингибирует" и "ингибитор" относятся к соединению, которое препятствует, или к способу предотвращения конкретному действию или функции.

[0085] "Введение" относится к предоставлению композиции или состава индивидууму (например, пациенту, такому как пациент-человек) через желаемый путь, например, посредством местного применения. Местное введение может включать, например, нанесение композиции в форме геля, мази, лосьона, пены, эмульсии или в качестве компонента пластыря, тейпа, пленки, облатки или повязки на поверхность индивидуума, такую как кожа индивидуума. Область, на которую наносят композицию, может варьироваться в зависимости, например, от состояния индивидуума, а также от характеристик композиции (например, форма, лекарственная нагрузка и т.д.).

[0086] "Лечить", "проведение лечения" и "лечение" относятся к любому показателю успеха лечения или смягчения повреждения, патологии или состояния, включая любой объективный или субъективный параметр, такой как смягчение; ремиссия; облегчение симптомов или улучшение переносимости повреждения, патологии или состояния пациентом; снижение скорости дегенерации или ухудшения; достижение менее изнурительной конечной точки дегенерации; улучшение физического или психического состояния пациента. Лечение или облегчение симптомов может быть основано на объективных или субъективных параметрах, включая результаты физикального обследования, нейропсихиатрического обследования и/или психиатрической оценки.

[0087] "Пациент" или "индивидуум" относятся к живому организму, страдающему от или склонному к заболеванию или состоянию, которое можно лечить посредством введения фармацевтической композиции, как описано в настоящем описании. Неограничивающие примеры включают людей, других млекопитающих, бычьих, крыс, мышей, собак, кошек, приматов, коз, овец, коров, оленей и других не являющихся млекопитающими животных. В некоторых вариантах осуществления пациентом или индивидуумом является человек.

[0088] "Терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения или фармацевтической композиции, пригодному для лечения или облегчения указанного заболевания или состояния или для демонстрации поддающегося детекции терапевтического или ингибиторного эффекта. Точные количества зависят от цели лечения, и они могут быть установлены специалистом в данной области с использованием известных способов (см., например, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science u Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); и Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

[0089] Форма единственного числа, когда ее применяют к группе заместителя или

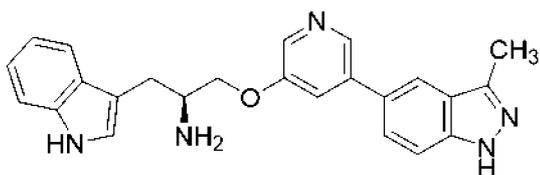
"заместительной группе" в настоящем описании, означает по меньшей мере один. Например, где соединение замещено алкилом или арилом, соединение необязательно замещено по меньшей мере одним алкилом и/или по меньшей мере одним арилом, где каждый алкил и/или арил необязательно является отличающимся. В другом примере, где соединение замещено группой заместителя, соединение замещено по меньшей мере одной группой заместителя, где каждая группа заместителя необязательно является отличающейся.

КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

[0090] Как будет понятно, некоторые эксципиенты композиций для местного применения, описанных в настоящем описании, имеют несколько функций. Например, данное вещество может выступать в качестве как растворителя, так и усилителя, как антиоксиданта, так и стабилизатора, как эмульгатора, так и поверхностно-активного вещества, как эмульгатора, так и загустителя, и т.д. В некоторых таких случаях функция данного вещества может рассматриваться изолированно, даже несмотря на то, что его свойства могут обеспечивать множественную функциональность.

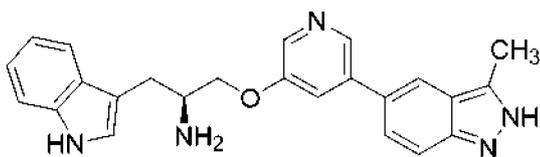
[0091] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к композиции, содержащей:

(i) соединение, имеющее структуру:



(таутомер 1H) или его соль, и/или

(ii) соединение, имеющее структуру:



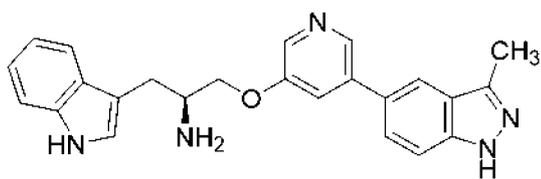
(таутомер 2H) или его соль,

где общее количество (i), (ii), или (i) и (ii), присутствующее в композиции, составляет от 0,1% до 1% по массе. Альтернативно, общее количество (i), (ii), или (i) и (ii), присутствующее в композиции, составляет от 0,01% до 10% или от 0,01% до 5%.

[0092] В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой состав геля. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит спирт, гелеобразующее вещество или антиоксидант, или комбинацию двух или более из них. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит консервант. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит гелеобразующее вещество.

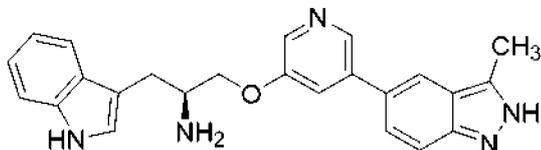
[0093] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к композиции, содержащей:

(i) соединение, имеющее структуру:



(таутомер 1H) или его соль, и/или

(ii) соединение, имеющее структуру:



(таутомер 2H) или его соль;

и один или несколько эксципиентов, выбранных из (a)-(e):

- a) спирт;
- b) органический растворитель и/или усилитель проникновения;
- c) антиоксидант;
- d) консервант и
- e) гелеобразующее вещество.

[0094] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит спирт. В некоторых вариантах осуществления спирт включает этанол, пропанол, изопропанол, н-бутанол, изобутанол, 2-бутанол или трет-бутанол, пропиленгликоль, (2-(2-этоксиэтокси)этанол), феноксиэтанол или комбинацию двух или более из них. В некоторых вариантах осуществления спирт включает C_{2-6} спирт. В некоторых вариантах осуществления C_{2-6} спирт включает этанол, пропанол, изопропанол, н-бутанол, изобутанол, 2-бутанол или трет-бутанол, или комбинацию двух или более из них. В некоторых вариантах осуществления C_{2-6} спирт включает этанол. В некоторых вариантах осуществления C_{2-6} спирт присутствует в количестве от 1% до 30%, от 5% до 30%, от 10% до 30%, от 5% до 20%, от 10% до 20% или приблизительно 15% по массе композиции.

[0095] В некоторых вариантах осуществления общее количество спирта, присутствующее в композиции, составляет от приблизительно 1% до приблизительно 80% по массе композиции.

[0096] В некоторых вариантах осуществления спирт включает органический растворитель и/или усилитель проникновения.

[0097] В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит органический растворитель и/или усилитель проникновения. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель и/или усилитель проникновения включает C_{2-6} алкиленгликоль, C_{1-3} алкил- $(OCH_2CH_2)_{1-5}-OH$, полиэтиленгликоль, глицерин, жирный спирт, жирный сложный эфир или жирный простой эфир, или комбинацию двух или более из них. В некоторых вариантах осуществления C_{2-6} алкиленгликоль представляет собой пропиленгликоль; C_{1-3} алкил- $(OCH_2CH_2)_{1-5}-OH$ представляет собой 2-(2-этоксиэтокси)этанол; и полиэтиленгликоль представляет собой ПЭГ200, ПЭГ400 или их комбинацию.

[0098] В некоторых вариантах осуществления органический растворитель и/или

усилитель проникновения включает пропиленгликоль и/или 2-(2-этоксиэтокси)этанол. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель и/или усилитель проникновения присутствует в количестве от 50% до 99%, от 50% до 80%, от 50% до 70% или приблизительно 60% по массе композиции.

[0099] В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит антиоксидант. В некоторых вариантах осуществления антиоксидант включает бутилированный гидрокситолуол, бутилированный гидроксианизол, пропилгаллат или комбинацию двух или более из них. В некоторых вариантах осуществления антиоксидант включает бутилированный гидрокситолуол. В некоторых вариантах осуществления антиоксидант присутствует в количестве от 0,01% до 5%, от 0,01% до 0,2%, от 0,01% до 0,1% или приблизительно 0,05% по массе композиции.

[0100] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит консервант. В некоторых вариантах осуществления консервант включает феноксиэтанол. В некоторых вариантах осуществления консервант присутствует в количестве от 0,5% до 5,0%, от 0,5% до 2% или приблизительно 1% по массе композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит воду в количестве от 0% до 25%, от 5% до 25%, от 10% до 25%, от 15% до 25% или приблизительно 20% по массе композиции.

[0101] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит гелеобразующее вещество. В некоторых вариантах осуществления гелеобразующее вещество включает гидроксипропилцеллюлозу. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилцеллюлоза имеет среднюю молекулярную массу от 700000 Да до 1150000 Да. В некоторых вариантах осуществления гелеобразующее вещество присутствует в количестве от 0,5% до 5% или приблизительно 2% по массе композиции.

[0102] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит этанол, пропиленгликоль, 2-(2-этоксиэтокси)этанол и гидроксипропилцеллюлозу.

[0103] В некоторых вариантах осуществления этанол присутствует в количестве от 10% до 30%, от 10% до 20% или приблизительно 15% по массе; пропиленгликоль присутствует в количестве от 10% до 30%, от 10% до 20% или приблизительно 15% по массе; 2-(2-этоксиэтокси)этанол присутствует в количестве от 30% до 70%, от 40% до 60% или приблизительно 47% по массе; и гидроксипропилцеллюлоза, имеющая среднюю молекулярную массу от 700000 Да до 1150000 Да, присутствует в количестве от 1% до 3% или приблизительно 2% по массе.

[0104] В некоторых вариантах осуществления этанол присутствует в количестве приблизительно 15% по массе; пропиленгликоль присутствует в количестве приблизительно 15% по массе; 2-(2-этоксиэтокси)этанол присутствует в количестве приблизительно 47% по массе; и гидроксипропилцеллюлоза, имеющая среднюю молекулярную массу приблизительно 850000 Да, присутствует в количестве приблизительно 2% по массе.

[0105] В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит антиоксидант и/или консервант. В некоторых вариантах осуществления антиоксидант

включает бутилированный гидрокситолуол, бутилированный гидроксианизол или пропилгаллат, или комбинацию двух или более из них; и консервант включает феноксиэтанол. В некоторых вариантах осуществления антиоксидант включает бутилированный гидрокситолуол в количестве от 0,01% до 0,1% или приблизительно 0,05% по массе; и консервант включает феноксиэтанол в количестве от 0,5% до 2% или приблизительно 1% по массе. В некоторых вариантах осуществления антиоксидант включает бутилированный гидрокситолуол в количестве приблизительно 0,05% по массе; и консервант включает феноксиэтанол в количестве приблизительно 1% по массе.

[0106] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит регулятор pH, необязательно кислоту и, кроме того, необязательно лимонную кислоту.

[0107] В некоторых вариантах осуществления пропиленгликоль представляет собой сверхочищенный пропиленгликоль.

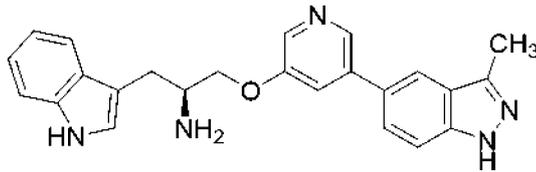
[0108] В некоторых вариантах осуществления 2-(2-этоксиэтокси)этанол представляет собой Transcutol HP, имеющий чистоту > 99,90%.

[0109] В некоторых вариантах осуществления общее количество (i), (ii), или (i) и (ii), присутствующее в композиции, составляет от 0,01% до 10%, от 0,1% до 10,0%, от 0,5% до 5%, от 0,5% до 2%, от 0,1% до 1% или приблизительно 1% по массе или приблизительно 0,1% по массе композиции.

[0110] В некоторых вариантах осуществления общее количество (i), (ii), или (i) и (ii), составляет приблизительно 1% по массе композиции.

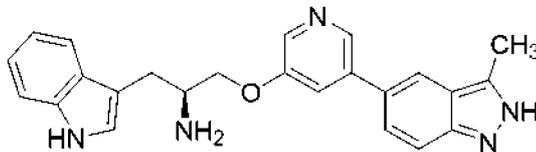
[0111] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к композиции, содержащей:

(i) соединение, имеющее структуру:



(таутомер 1H) или его соль, и/или

(ii) соединение, имеющее структуру:



(таутомер 2H) или его соль; и

этанол, пропиленгликоль, 2-(2-этоксиэтокси)этанол, гидроксипропилцеллюлозу и необязательно антиоксидант, и необязательно консервант.

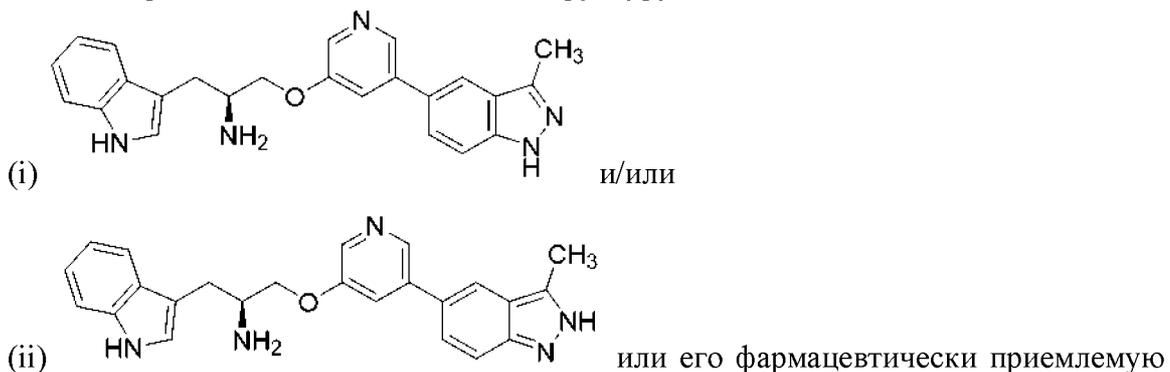
[0112] В некоторых вариантах осуществления антиоксидант, когда он присутствует, включает бутилированный гидрокситолуол; и консервант, когда он присутствует, включает феноксиэтанол.

[0113] В некоторых вариантах осуществления композиция имеет вязкость от приблизительно 10000 сПз до приблизительно 30000 сПз.

[0114] В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой

фармацевтическую композицию. В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой композицию для местного применения. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет форму геля, мази, лосьона, пены или эмульсии. В некоторых вариантах осуществления композиция является компонентом пластыря, тейпа, пленки, облатки или повязки.

[0115] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для местного применения. Фармацевтическая композиция для местного применения содержит соединение, имеющее структуру:



соль или таутомер, и один или несколько эксципиентов, выбранных из (a)-(g):

- a) C₂₋₆ спирт;
- b) органический растворитель и/или усилитель проникновения;
- c) антиоксидант;
- d) консервант;
- e) вода;
- f) регулятор pH; и
- g) гелеобразующее вещество.

[0116] В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена с от приблизительно 0,01% до приблизительно 10%, приблизительно 0,01% или приблизительно 10% соединения 1 (например, соединение 1, таутомер 1H, и/или соединение 1, таутомер 2H) или его соли. В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена с от приблизительно 0,01% до приблизительно 5%, приблизительно 0,01% или приблизительно 5% соединения 1 (например, соединение 1, таутомер 1H, и/или соединение 1, таутомер 2H) или его соли. В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена с от приблизительно 0,1% до приблизительно 10%, приблизительно 0,1% или приблизительно 10% соединения 1 (например, соединение 1, таутомер 1H, и/или соединение 1, таутомер 2H) или его соли. В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена с от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, приблизительно 0,1% или приблизительно 1% соединения 1 (например, соединение 1, таутомер 1H, и/или соединение 1, таутомер 2H) или его соли. В некоторых случаях композицию применяют один или два раза в сутки. Например, композицию применяют два раза в сутки. В некоторых случаях композицию применяют в течение от приблизительно 2 недель до приблизительно 8 недель. В некоторых

случаях композицию применяют в течение приблизительно 2 недель. В некоторых случаях композицию применяют в течение приблизительно 4 недель.

[0117] В некоторых вариантах осуществления общее количество (i), (ii), или (i) и (ii), присутствующее в композиции, составляет от 0,01% до 10%, от 0,1% до 10,0%, от 0,5% до 5%, от 0,5% до 2%, от 0,1% до 1% или приблизительно 1% по массе или приблизительно 0,1% по массе композиции.

[0118] В некоторых вариантах осуществления общее количество (i), (ii), или (i) и (ii), составляет приблизительно 1% по массе композиции.

[0119] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит этанол, пропиленгликоль, 2-(2-этоксиэтокси)этанол и гидроксипропилцеллюлозу.

[0120] В некоторых вариантах осуществления этанол присутствует в количестве от 10% до 30%, от 10% до 20% или приблизительно 15% по массе; пропиленгликоль присутствует в количестве от 10% до 30%, от 10% до 20% или приблизительно 15% по массе; 2-(2-этоксиэтокси)этанол присутствует в количестве от 30% до 70%, от 40% до 60% или приблизительно 47% по массе; и гидроксипропилцеллюлоза, имеющая среднюю молекулярную массу от 700000 Да до 1150000 Да, присутствует в количестве от 1% до 3% или приблизительно 2% по массе.

[0121] В некоторых вариантах осуществления этанол присутствует в количестве приблизительно 15% по массе; пропиленгликоль присутствует в количестве приблизительно 15% по массе; 2-(2-этоксиэтокси)этанол присутствует в количестве приблизительно 47% по массе; и гидроксипропилцеллюлоза, имеющая среднюю молекулярную массу приблизительно 850000 Да, присутствует в количестве приблизительно 2% по массе.

Экципиенты

А. Спирт

[0122] В некоторых вариантах осуществления композиция, описанная в настоящем описании, содержит спирт. В некоторых вариантах осуществления спирт включает этанол, пропанол, изопропанол, н-бутанол, изобутанол, 2-бутанол или трет-бутанол, пропиленгликоль, (2-(2-этоксиэтокси)этанол), феноксиэтанол или комбинацию двух или более из них. В некоторых вариантах осуществления спирт включает C₂₋₆ спирт. В некоторых вариантах осуществления C₂₋₆ спирт включает этанол, пропанол, изопропанол, н-бутанол, изобутанол, 2-бутанол или трет-бутанол, или комбинацию двух или более из них. В некоторых вариантах осуществления C₂₋₆ спирт включает этанол. В некоторых вариантах осуществления C₂₋₆ спирт присутствует в количестве от 1% до 30%, от 5% до 30%, от 10% до 30%, от 5% до 20%, от 10% до 20% или приблизительно 15% по массе композиции.

[0123] В некоторых вариантах осуществления общее количество спирта, присутствующее в композиции, составляет от приблизительно 1% до приблизительно 80% по массе композиции.

[0124] В некоторых вариантах осуществления спирт включает органический

растворитель и/или усилитель проникновения.

[0125] В некоторых вариантах осуществления спирт включает этанол. В некоторых вариантах осуществления спирт включает пропиленгликоль. В некоторых вариантах осуществления спирт включает Transcutol. В некоторых вариантах осуществления спирт включает феноксиэтанол. В некоторых вариантах осуществления общее количество спирта, присутствующее в композиции, составляет от приблизительно 1% до приблизительно 80% по массе композиции или приблизительно 30-80%, 40-80%, 50-80%, 60-80%, 70-80%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79% или 80%.

C₂₋₆ спирт

[0126] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит C₂₋₆ спирт. В некоторых вариантах осуществления C₂₋₆ спирт включает этанол, пропанол, изопропанол, н-бутанол, изобутанол, 2-бутанол, бензиловый спирт, гексанол, пентанол или трет-бутанол, или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления C₂₋₆ спирт представляет собой этанол или изопропанол. В некоторых вариантах осуществления C₂₋₆ спирт представляет собой этанол. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит этанол.

[0127] В некоторых вариантах осуществления композиция не содержит C₂₋₆ спирт. В некоторых вариантах осуществления композиция не содержит этанол.

[0128] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит C₂₋₆ спирт в количестве от 0,0% до 90%, от 5% до 40%, от 10% до 30%, от 5% до 20%, от 10% до 20% или приблизительно 15% по массе. В некоторых вариантах осуществления C₂₋₆ спирт присутствует в композиции в количестве от 0,0% до 20%, от 5% до 20%, от 10% до 20% или приблизительно 15% по массе. В некоторых вариантах осуществления C₂₋₆ спирт присутствует в количестве от 10% до 30%, от 10% до 20% или приблизительно 15% по массе. В некоторых вариантах осуществления C₂₋₆ спирт присутствует в количестве от 10% до 20% по массе. В некоторых вариантах осуществления C₂₋₆ спирт присутствует в количестве приблизительно 15% по массе.

[0129] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит этанол в количестве от 0,0% до 90%, от 5% до 40%, от 10% до 30%, от 5% до 20%, от 10% до 20% или приблизительно 15% по массе. В некоторых вариантах осуществления этанол присутствует в композиции в количестве от 0,0% до 20%, от 5% до 20%, от 10% до 20% или приблизительно 15% по массе. В некоторых вариантах осуществления этанол присутствует в количестве от 10% до 30%, от 10% до 20% или приблизительно 15% по массе. В некоторых вариантах осуществления этанол присутствует в количестве от 10% до 20% по массе. В некоторых вариантах осуществления этанол присутствует в количестве приблизительно 15% по массе.

В. Органический растворитель и/или усилитель проникновения

[0130] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит органический растворитель и/или усилитель проникновения. Подходящие растворители и/или усилители проникновения могут включать C₂₋₆ алкиленгликоль (например, пропиленгликоль), ди-(C₂₋₆ алкилен)гликоль (например, дипропиленгликоль), C₁₋₃ алкил-(OCH₂CH₂)₁₋₅-ОН (например,

2-(2-этоксипрокси)этанол или Transcutol P), полиэтиленгликоль (например, PEG200 и/или PEG400), глицерин, жирный спирт (например, октилдодеканол), диэфир ангидросахарного спирта (например, диметилизосорбит), жирный сложный эфир (например, диизопропиладипат, изопропилмиристан, триглицериды средней цепи, сорбитан моноолеат и т.п.) или жирный простой эфир (например, Laureth-4) или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель и/или усилитель проникновения представляет собой C_{2-6} алкиленгликоль, C_{1-3} алкил-($OSCH_2CH_2$) $_{1-5}$ -ОН, полиэтиленгликоль, глицерин, жирный спирт, жирный сложный эфир или жирный простой эфир или их комбинации.

[0131] В некоторых вариантах осуществления органический растворитель и/или усилитель проникновения представляет собой спирт.

[0132] В некоторых вариантах осуществления органический растворитель и/или усилитель проникновения включает C_{2-6} алкиленгликоль, C_{1-3} алкил-($OSCH_2CH_2$) $_{1-5}$ -ОН, полиэтиленгликоль, глицерин, жирный спирт, жирный сложный эфир или жирный простой эфир, или комбинацию двух или более из них. В некоторых вариантах осуществления C_{2-6} алкиленгликоль представляет собой пропиленгликоль; C_{1-3} алкил-($OSCH_2CH_2$) $_{1-5}$ -ОН представляет собой 2-(2-этоксипрокси)этанол; и полиэтиленгликоль представляет собой ПЭГ200, ПЭГ400 или их комбинацию.

[0133] В некоторых вариантах осуществления органический растворитель и/или усилитель проникновения включает пропиленгликоль и/или 2-(2-этоксипрокси)этанол. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель и/или усилитель проникновения присутствует в количестве от 50% до 99%, от 50% до 80%, от 50% до 70% или приблизительно 60% по массе композиции.

[0134] В некоторых вариантах осуществления пропиленгликоль представляет собой сверхочищенный пропиленгликоль.

[0135] В некоторых вариантах осуществления 2-(2-этоксипрокси)этанол представляет собой Transcutol HP, имеющий чистоту > 99,90%.

[0136] В некоторых вариантах осуществления органический растворитель и/или усилитель проникновения представляет собой C_{2-6} алкиленгликоль и/или C_{1-3} алкил-($OSCH_2CH_2$) $_{1-5}$ -ОН. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель и/или усилитель проникновения включает C_{2-6} алкиленгликоль. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель и/или усилитель проникновения включает C_{1-3} алкил-($OSCH_2CH_2$) $_{1-5}$ -ОН. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель и/или усилитель проникновения включает C_{2-6} алкиленгликоль и C_{1-3} алкил-($OSCH_2CH_2$) $_{1-5}$ -ОН. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель и/или усилитель проникновения представляет собой смесь C_{2-6} алкиленгликоля и C_{1-3} алкил-($OSCH_2CH_2$) $_{1-5}$ -ОН. В некоторых вариантах осуществления композиция включает C_{2-6} алкиленгликоль и C_{1-3} алкил-($OSCH_2CH_2$) $_{1-5}$ -ОН.

[0137] В некоторых вариантах осуществления C_{1-3} алкил-($OSCH_2CH_2$) $_{1-5}$ -ОН представляет собой 2-(2-этоксипрокси)этанол (т.е. Transcutol P). В некоторых вариантах

осуществления C₂₋₆ алкиленгликоль представляет собой пропиленгликоль.

[0138] В некоторых вариантах осуществления органический растворитель и/или усилитель проникновения представляет собой пропиленгликоль и/или 2-(2-этоксизтокси)этанол. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель и/или усилитель проникновения включает пропиленгликоль. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель и/или усилитель проникновения включает 2-(2-этоксизтокси)этанол. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель и/или усилитель проникновения включает пропиленгликоль и 2-(2-этоксизтокси)этанол. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель и/или усилитель проникновения представляет собой смесь пропиленгликоля и 2-(2-этоксизтокси)этанола. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит пропиленгликоль и 2-(2-этоксизтокси)этанол.

[0139] В некоторых вариантах осуществления органический растворитель и/или усилитель проникновения включает полиэтиленгликоль. В некоторых вариантах осуществления полиэтиленгликоль представляет собой ПЭГ200, ПЭГ300, ПЭГ400, ПЭГ500, ПЭГ600, ПЭГ700, ПЭГ800 или ПЭГ900, или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель и/или усилитель проникновения представляет собой метокси-ПЭГ (макрогол монометиловый эфир или полиэтиленгликоль монометиловый эфир). В некоторых вариантах осуществления полиэтиленгликоль представляет собой ПЭГ-200 или ПЭГ-400, или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления полиэтиленгликоль включает ПЭГ200. В некоторых вариантах осуществления полиэтиленгликоль включает ПЭГ400. В некоторых вариантах осуществления полиэтиленгликоль включает смесь ПЭГ200 и ПЭГ400. В некоторых вариантах осуществления полиэтиленгликоль представляет собой ПЭГ-200 и/или ПЭГ-400. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель и/или усилитель проникновения включает ПЭГ200. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель и/или усилитель проникновения включает ПЭГ400. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель и/или усилитель проникновения включает смесь ПЭГ200 и ПЭГ400. В некоторых вариантах осуществления композиция включает ПЭГ200. В некоторых вариантах осуществления композиция включает ПЭГ400. В некоторых вариантах осуществления композиция включает смесь ПЭГ200 и ПЭГ400.

[0140] В некоторых вариантах осуществления органический растворитель и/или усилитель проникновения включает жирный спирт. Как используют в рамках изобретения, термин "жирный спирт" относится к алифатическому спирту, который является насыщенным или ненасыщенным. В некоторых вариантах осуществления жирный спирт представляет собой смесь разных жирных спиртов. В некоторых вариантах осуществления жирный спирт имеет в среднем приблизительно 12-20, 14-20, 12-18, 14-18 или 16-18 атомов углерода. Подходящие жирные спирты включают, но не ограничиваются ими, каприновый спирт, ундециловый спирт, лауриловый спирт, тридециловый спирт, миристиловый спирт, пентадециловый спирт, цетиловый спирт, пальмитолеиловый спирт, гептадециловый

спирт, стеариловый спирт, олеиловый спирт, нонадециловый спирт, арахидиловый спирт, генэйкозиловый спирт, бегениловый спирт, эруциловый спирт, лигноцериловый спирт, октилдодеканол или их смеси. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель и/или усилитель проникновения включает один или несколько жирных спиртов, выбранных из капринового спирта, лаурилового спирта, миристилового спирта, цетилового спирта, пальмитолеилового спирта, стеарилового спирта, олеилового спирта, арахидилового спирта, генэйкозилового спирта, бегенилового спирта, эруцилового спирта и лигноцерилового спирта. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель и/или усилитель проникновения включает октилдодеканол. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит октилдодеканол.

[0141] В некоторых вариантах осуществления органический растворитель и/или усилитель проникновения включает жирный сложный эфир. В некоторых вариантах осуществления жирный сложный эфир представляет собой глицериловый жирный сложный эфир, сложный моноэфир этиленгликоля и сложный диэфир жирной кислоты, сложный моноэфир пропиленгликоля и сложный диэфир жирной кислоты, сложный эфир сорбитана, C_{1-6} алкиловый сложный эфир жирной кислоты, ди-(C_{1-6} алкиловый) сложный эфир адипиновой кислоты или их комбинации.

[0142] В некоторых вариантах осуществления жирный сложный эфир представляет собой глицерид. В некоторых вариантах осуществления глицерид представляет собой моноглицериды, диглицериды или триглицериды. Глицериды необязательно могут быть замещены группами сульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемых солей. Подходящие жирные кислоты для получения глицеридов жирных кислот включают, но не ограничиваются ими, жирные кислоты, описанные в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления глицерид представляет собой моноглицерид жирной кислоты, имеющей от 12 до 18 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления глицерид представляет собой диглицерид жирной кислоты, имеющей от 12 до 18 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления глицерид представляет собой триглицерид жирной кислоты, имеющей от 12 до 18 атомов углерода (например, также упоминаемый в настоящем описании как триглицерид средней цепи). В некоторых вариантах осуществления органический растворитель и/или усилитель проникновения включает триглицерид жирной кислоты, имеющей от 12 до 18 атомов углерода (например, также упоминаемый в настоящем описании как триглицерид средней цепи). В некоторых вариантах осуществления композиция содержит триглицерид жирной кислоты, имеющей от 12 до 18 атомов углерода (например, также упоминаемый в настоящем описании как триглицерид средней цепи).

[0143] В некоторых вариантах осуществления жирный сложный эфир представляет собой сложный моноэфир этиленгликоля и жирной кислоты, сложный моноэфир пропиленгликоля и жирной кислоты или C_{1-6} алкиловый сложный эфир сложной кислоты. В некоторых вариантах осуществления жирный сложный эфир представляет собой сложный моноэфир этиленгликоля, сложный моноэфир пропиленгликоля или C_{1-4}

алкиловый сложный эфир жирной кислоты. Подходящие жирные кислоты для получения любого из сложного моноэфира этиленгликоля, сложного моноэфира пропиленгликоля и C₁₋₄ алкилового сложного эфира жирных кислот включают, но не ограничиваются ими, жирные кислоты, описанные в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления жирный сложный эфир представляет собой сложный моноэфир этиленгликоля, сложный моноэфир пропиленгликоля или C₁₋₄ алкиловый сложный эфир жирной кислоты, имеющий от 12 до 18 атомов углерода. Неограничивающие примеры сложных эфиров жирной кислоты включают лаурат, мирилат, пальмитат, стеарат или олеат. В некоторых вариантах осуществления сложный эфир представляет собой изопропилмирилат. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель и/или усилитель проникновения включает изопропилмирилат. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит изопропилмирилат.

[0144] В некоторых вариантах осуществления жирный сложный эфир представляет собой сложный эфир сорбитана. Подходящие жирные кислоты для получения сложных эфиров сорбитана включают, но не ограничиваются ими, жирные кислоты, описанные в настоящем описании. Подходящие сложные эфиры сорбитана включают, но не ограничиваются ими, серию SpanTM (доступную от Uniqema), которая включает Span 20 (сорбитан монолаурат), 40 (сорбитан монопальмитат), 60 (сорбитан моностеарат), 65 (сорбитан тристеарат), 80 (сорбитан моноолеат) и 85 (сорбитан триолеат). В некоторых вариантах осуществления жирный сложный эфир представляет собой сорбитан моноолеат. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель и/или усилитель проникновения включает сорбитан моноолеат. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит сорбитан моноолеат. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит сложные эфиры полиоксиэтилена и сорбита (например, Tween).

[0145] В некоторых вариантах осуществления сложный эфир жирной кислоты представляет собой ди-(C₁₋₄ алкиловый) сложный эфир адипиновой кислоты (т.е. адипат) или ди-(C₁₋₄ алкиловый) сложный эфир себаценовой кислоты (т.е. себакат). В некоторых вариантах осуществления сложный эфир жирной кислоты представляет собой диизопропиладипат. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель и/или усилитель проникновения включает диизопропиладипат. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит диизопропиладипат.

[0146] В некоторых вариантах осуществления органический растворитель и/или усилитель проникновения включает жирный простой эфир. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель и/или усилитель проникновения включает жирный простой эфир полиоксиэтилена. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель и/или усилитель проникновения включает Laureth-4. В некоторых вариантах осуществления композиция включает Laureth-4.

[0147] В некоторых вариантах осуществления органический растворитель и/или усилитель проникновения присутствует в композиции в количестве от 30% до 99%, от 40% до 99%, от 50% до 99%, от 50% до 80%, от 50% до 70% или приблизительно 60% по массе.

вариантах осуществления органический растворитель и/или усилитель проникновения представляет собой смесь пропиленгликоля и 2-(2-этоксипропанол)этанола; и его общее количество в композиции составляет приблизительно 60% по массе.

[0150] В некоторых вариантах осуществления пропиленгликоль присутствует в композиции в количестве от 10% до 30%, от 10% до 20% или приблизительно 15% по массе. В некоторых вариантах осуществления пропиленгликоль присутствует в композиции в количестве от 10% до 20% или приблизительно 15% по массе. В некоторых вариантах осуществления пропиленгликоль присутствует в композиции в количестве от 10% до 20% по массе. В некоторых вариантах осуществления пропиленгликоль присутствует в композиции в количестве приблизительно 15% по массе.

[0151] В некоторых вариантах осуществления 2-(2-этоксипропанол)этанол присутствует в композиции в количестве от 30% до 70%, от 40% до 60% или приблизительно 47% по массе. В некоторых вариантах осуществления 2-(2-этоксипропанол)этанол присутствует в композиции в количестве от 40% до 60% или приблизительно 47% по массе. В некоторых вариантах осуществления 2-(2-этоксипропанол)этанол присутствует в композиции в количестве от 40% до 60% по массе. В некоторых вариантах осуществления 2-(2-этоксипропанол)этанол присутствует в композиции в количестве приблизительно 47% по массе.

[0152] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит пропиленгликоль и 2-(2-этоксипропанол)этанол; пропиленгликоль присутствует в количестве от 10% до 20% по массе; и 2-(2-этоксипропанол)этанол присутствует в количестве от 40% до 60% по массе. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит пропиленгликоль и 2-(2-этоксипропанол)этанол; пропиленгликоль присутствует в количестве приблизительно 15% по массе; и 2-(2-этоксипропанол)этанол присутствует в количестве приблизительно 47% по массе.

[0153] В некоторых вариантах осуществления пропиленгликоль представляет собой сверхочищенный пропиленгликоль.

[0154] В некоторых вариантах осуществления 2-(2-этоксипропанол)этанол представляет собой Transcutol HP. В некоторых вариантах осуществления 2-(2-этоксипропанол)этанол представляет собой Transcutol HP, имеющий чистоту > 99,90%.

С. Антиоксидант

[0155] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит антиоксидант. В некоторых вариантах осуществления композиция не содержит антиоксидант.

[0156] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит антиоксидант; и антиоксидант представляет собой бутилированный гидрокситолуол, бутилированный гидроксианизол, пропилгаллат, альфа-токоферол, аскорбилпальмитат, аскорбиновую кислоту, лимонную кислоту или их соли, мета/бисульфит натрия или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления антиоксидант представляет собой бутилированный гидрокситолуол. В некоторых вариантах осуществления антиоксидант представляет собой бутилированный гидроксианизол. В некоторых вариантах осуществления антиоксидант

включает бутилированный гидрокситолуол. В некоторых вариантах осуществления антиоксидант присутствует в количестве от 0,01% до 5%, от 0,01% до 0,2%, от 0,01% до 0,1% или приблизительно 0,05% по массе композиции.

[0159] В некоторых вариантах осуществления антиоксидант, когда он присутствует, включает бутилированный гидрокситолуол; и консервант, когда он присутствует, включает феноксиэтанол.

D. Консервант

[0160] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит консервант. В некоторых вариантах осуществления композиция не содержит консервант.

[0161] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит консервант; и консервант представляет собой бензиловый спирт, феноксиэтанол, метилпарабен, пропилпарабен, бутилпарабен, хлорид бензалкония, бензоат натрия, имидмочевину, хлоркрезол, хлорксиленол, бензойную кислоту, сульфит натрия, метабисульфит натрия, борную кислоту, ацетат кальция или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления консервант, когда он присутствует, представляет собой бензиловый спирт. В некоторых вариантах осуществления консервант, когда он присутствует, представляет собой феноксиэтанол. В некоторых вариантах осуществления консервант, когда он присутствует, представляет собой смесь бензинового спирта и феноксиэтанола.

[0162] В некоторых вариантах осуществления консервант присутствует в композиции в количестве от 0,01% до 5% по массе. В некоторых вариантах осуществления консервант присутствует в количестве от 0,5% до 5,0%, от 0,5% до 2% или приблизительно 1% по массе. В некоторых вариантах осуществления консервант присутствует в количестве от 0,5% до 2% по массе. В некоторых вариантах осуществления консервант присутствует в количестве приблизительно 1% по массе. В некоторых вариантах осуществления консервант представляет собой феноксиэтанол в количестве от 0,5% до 5%, от 0,5% до 4%, от 0,5% до 3%, или от 0,5% до 2% по массе. В некоторых вариантах осуществления консервант представляет собой феноксиэтанол в количестве от 0,5% до 2% по массе. В некоторых вариантах осуществления консервант представляет собой феноксиэтанол в количестве приблизительно 1% по массе.

[0163] В некоторых вариантах осуществления консервант включает феноксиэтанол. В некоторых вариантах осуществления консервант присутствует в количестве от 0,5% до 5,0%, от 0,5% до 2% или приблизительно 1% по массе композиции.

[0164] В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит антиоксидант и/или консервант. В некоторых вариантах осуществления антиоксидант включает бутилированный гидрокситолуол, бутилированный гидроксанизол или пропилгаллат, или комбинацию двух или более из них; и консервант включает феноксиэтанол. В некоторых вариантах осуществления антиоксидант включает бутилированный гидрокситолуол в количестве от 0,01% до 0,1% или приблизительно 0,05% по массе; и консервант включает феноксиэтанол в количестве от 0,5% до 2% или приблизительно 1% по массе. В некоторых вариантах осуществления антиоксидант

включает бутилированный гидрокситолуол в количестве приблизительно 0,05% по массе; и консервант включает феноксиэтанол в количестве приблизительно 1% по массе.

[0165] В некоторых вариантах осуществления антиоксидант, когда он присутствует, включает бутилированный гидрокситолуол; и консервант, когда он присутствует, включает феноксиэтанол.

Е. Вода

[0166] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит воду. В некоторых вариантах осуществления композиция не содержит воду.

[0167] В некоторых вариантах осуществления вода присутствует в композиции в количестве от 0% до 80%, от 5% до 25%, от 10% до 25%, от 15% до 25% или приблизительно 20% по массе. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит воду; и вода присутствует в количестве от 5% до 25%, от 10% до 25%, от 15% до 25% или приблизительно 20% по массе. В некоторых вариантах осуществления вода присутствует в количестве от 10% до 25%, от 15% до 25% или приблизительно 20% по массе. В некоторых вариантах осуществления вода присутствует в количестве от 10% до 25% по массе. В некоторых вариантах осуществления вода присутствует в количестве от 15% до 25% по массе. В некоторых вариантах осуществления вода присутствует в количестве приблизительно 20% по массе.

[0168] В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит воду в количестве от 0% до 25%, от 5% до 25%, от 10% до 25%, от 15% до 25% или приблизительно 20% по массе композиции.

Ф. Регулятор pH

[0169] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит регулятор pH. В некоторых вариантах осуществления композиция не включает регулятор pH.

[0170] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит регулятор pH; и регулятор pH представляет собой кислоту.

[0171] В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой органическую кислоту. Подходящие органические кислоты включают, но не ограничиваются ими, лимонную кислоту, муравьиную кислоту, молочную кислоту, бензойную кислоту, щавелевую кислоту, уксусную кислоту и пропионовую кислоту. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой органическую кислоту, такую как лимонная кислота, муравьиная кислота, молочная кислота, бензойная кислота, щавелевая кислота, уксусная кислота или пропионовая кислота. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой органическую кислоту, такую как лимонная кислота, муравьиная кислота, молочная кислота, бензойная кислота, уксусная кислота или пропионовая кислота. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой органическую кислоту, такую как лимонная кислота, муравьиная кислота, молочная кислота или уксусная кислота. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой органическую кислоту, такую как лимонная кислота или уксусная кислота. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой

неорганическую кислоту, такую как хлористоводородная кислота (HCl), борная кислота (H₃BO₃), серная кислота (H₂SO₄), угольная кислота (H₂CO₃) или фосфорная кислота (H₃PO₄). В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой неорганическую кислоту, такую как хлористоводородная кислота (HCl), борная кислота (H₃BO₃) или фосфорная кислота (H₃PO₄). В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой неорганическую кислоту, такую как хлористоводородная кислота (HCl) или фосфорная кислота (H₃PO₄). В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой лимонную кислоту, уксусную кислоту или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой лимонную кислоту. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой уксусную кислоту.

[0172] Регулятор pH может быть в водном растворе кислоты, как описано в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления регулятор pH представляет собой водный раствор лимонной кислоты. В некоторых вариантах осуществления регулятор pH представляет собой водный раствор лимонной кислоты в концентрации 0,1 М, 0,5 М или 1 М.

Г. Гелеобразующее вещество

[0173] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит гелеобразующее вещество (например, полимерный загуститель). Гелеобразующие вещества включают, например, гидрофильные и водно-спиртовые гелеобразующие вещества, часто используемые в косметической и фармацевтической промышленности. В некоторых вариантах осуществления гелеобразующее вещество представляет собой Carborol (также упоминаемый как карбомер), карбоксиметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, алюмосиликат магния (Veegum), метилцеллюлозу, полуксамер (Pluronic), поливиниловый спирт, альгинат натрия, дермакрил, акрилаты, сополимер октилакриламида, НРМС (гидроксипропилметилцеллюлоза), PVP (поливинилпирролидон), бентонитовую глину, трагакант, ксантановую смолу, Sepineo P600, полиэтиленгликоль, имеющий среднюю молекулярную массу по меньшей мере приблизительно 2500 Да, или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления гелеобразующее вещество включает Sepineo P600. В некоторых вариантах осуществления гелеобразующее вещество представляет собой Sepineo P600. В некоторых вариантах осуществления гелеобразующее вещество включает полиэтиленгликоль, имеющий среднюю молекулярную массу приблизительно от 2500 до 3500 Да (например, ПЭГ3350). В некоторых вариантах осуществления гелеобразующее вещество представляет собой полиэтиленгликоль, имеющий среднюю молекулярную массу приблизительно от 2500 до 3500 Да (например, ПЭГ3350). В некоторых вариантах осуществления гелеобразующее вещество включает гидроксипропилцеллюлозу. В некоторых вариантах осуществления гелеобразующее вещество представляет собой гидроксипропилцеллюлозу.

[0174] В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилцеллюлоза имеет среднюю молекулярную массу приблизительно 40000 Дальтон (Да), приблизительно 80000

Да, приблизительно 100000 Да, приблизительно 140000 Да, приблизительно 180000 Да, приблизительно 280000 Да, приблизительно 370000 Да, приблизительно 700000 Да, приблизительно 850000 Да, приблизительно 1000000 Да, приблизительно 1150000 Да или приблизительно 2500000 Да. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилцеллюлоза имеет среднюю молекулярную массу приблизительно 140000 Да, приблизительно 180000 Да, приблизительно 280000 Да, приблизительно 370000 Да, приблизительно 700000 Да, приблизительно 850000 Да, приблизительно 1000000 Да или приблизительно 1150000 Да. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилцеллюлоза имеет среднюю молекулярную массу приблизительно 700000 Да, приблизительно 850000 Да, приблизительно 1000000 Да или приблизительно 1150000 Да. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилцеллюлоза имеет среднюю молекулярную массу от приблизительно 700000 Да до приблизительно 1150000 Да.

[0175] Гидроксипропилцеллюлоза (HPC) включает, например Nisso SSL, Nisso SL, Nisso L, Nisso LM, Nisso LMM, Nisso M, Nisso H, Nisso VH, Klucel ELF, Klucel EF, Klucel LF, Klucel JF, Klucel GF, Klucel MF и Klucel HF.

[0176] Nisso SSL имеет среднюю молекулярную массу приблизительно 40000 Да; Nisso SL имеет среднюю молекулярную массу приблизительно 100000 Да; Nisso L имеет среднюю молекулярную массу приблизительно 140000 Да; Nisso LM имеет среднюю молекулярную массу приблизительно 180000 Да; Nisso LMM имеет среднюю молекулярную массу приблизительно 280000 Да; Nisso M имеет среднюю молекулярную массу приблизительно 700000 Да; Nisso H имеет среднюю молекулярную массу приблизительно 1000000 Да; и Nisso VH имеет среднюю молекулярную массу приблизительно 2500000 Да. Подходящие размеры частиц Nisso HPC (т.е. Nisso SSL, Nisso SL, Nisso L, Nisso LM, Nisso LMM, Nisso M, Nisso H и Nisso VH) в композиции включают обычный порошок (калибр 40), тонкий порошок (калибр 100) и сверхтонкий порошок (калибр 300). См. техническую спецификацию Nisso HPC, полное содержание которой включено в настоящее описание в качестве ссылки.

[0177] В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилцеллюлоза представляет собой Nisso L, Nisso LM, Nisso LMM, Nisso M или Nisso H. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилцеллюлоза представляет собой Nisso LM, Nisso LMM, Nisso M или Nisso H. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилцеллюлоза представляет собой Nisso LMM, Nisso M или Nisso H. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилцеллюлоза представляет собой Nisso M или Nisso H. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилцеллюлоза представляет собой Nisso M. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилцеллюлоза представляет собой Nisso H.

[0178] Klucel ELF имеет среднюю молекулярную массу приблизительно 40000 Да; Klucel EF имеет среднюю молекулярную массу приблизительно 80000 Да; Klucel LF имеет среднюю молекулярную массу приблизительно 95000 Да; Klucel JF имеет среднюю молекулярную массу приблизительно 140000 Да; Klucel GF имеет среднюю молекулярную

массу приблизительно 370000 Да; Klucel MF имеет среднюю молекулярную массу приблизительно 850000 Да; и Klucel HF имеет среднюю молекулярную массу приблизительно 1150000 Да. Подходящие размеры частиц Klucel HPC в композиции включают частицы обычной категории и тонкой категории. См. техническую спецификацию продуктов Klucel HPC, полное содержание которой включено в настоящее описание в качестве ссылки.

[0179] В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилцеллюлоза представляет собой Klucel JF, Klucel GF, Klucel MF или Klucel HF. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилцеллюлоза представляет собой Klucel GF, Klucel MF или Klucel HF. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилцеллюлоза представляет собой Klucel GF. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилцеллюлоза представляет собой Klucel MF. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилцеллюлоза представляет собой Klucel HF.

[0180] Когда в композиции присутствует гелеобразующее вещество, в некоторых вариантах осуществления композиция имеет вязкость от 5000 сПз до 100000 сПз. Когда присутствует гелеобразующее вещество, в некоторых вариантах осуществления композиция имеет вязкость от 5000 сПз до 50000 сПз. Когда присутствует гелеобразующее вещество, в некоторых вариантах осуществления композиция имеет вязкость от 5000 сПз до 40000 сПз. Когда присутствует гелеобразующее вещество, в некоторых вариантах осуществления композиция имеет вязкость от 5000 сПз до 30000 сПз. Когда присутствует гелеобразующее вещество, в некоторых вариантах осуществления композиция имеет вязкость от 10000 сПз до 30000 сПз. Когда присутствует гелеобразующее вещество, в некоторых вариантах осуществления композиция имеет вязкость от 15000 сПз до 30000 сПз. Когда присутствует гелеобразующее вещество, в некоторых вариантах осуществления композиция имеет вязкость от 20000 сПз до 30000 сПз. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет вязкость от приблизительно 10000 сПз до приблизительно 30000 сПз.

[0181] Когда присутствует гидроксипропилцеллюлоза, в некоторых вариантах осуществления композиция имеет вязкость от 5000 сПз до 100000 сПз. Когда присутствует гидроксипропилцеллюлоза, в некоторых вариантах осуществления композиция имеет вязкость от 5000 сПз до 50000 сПз. Когда присутствует гидроксипропилцеллюлоза, в некоторых вариантах осуществления композиция имеет вязкость от 5000 сПз до 40000 сПз. Когда присутствует гидроксипропилцеллюлоза, в некоторых вариантах осуществления композиция имеет вязкость от 5000 сПз до 30000 сПз. Когда присутствует гидроксипропилцеллюлоза, в некоторых вариантах осуществления композиция имеет вязкость от 10000 сПз до 30000 сПз. Когда присутствует гидроксипропилцеллюлоза, в некоторых вариантах осуществления композиция имеет вязкость от 15000 сПз до 30000 сПз. Когда присутствует гидроксипропилцеллюлоза, в некоторых вариантах осуществления композиция имеет вязкость от 20000 сПз до 30000 сПз. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет вязкость от приблизительно 10000 сПз до

приблизительно 30000 сПз.

[0182] В некоторых вариантах осуществления гелеобразующее вещество присутствует в композиции в количестве от 0,5% до 30% по массе, между тем как композиция имеет вязкость от 5000 сПз до 100000 сПз. В некоторых вариантах осуществления гелеобразующее вещество присутствует в количестве от 0,5% до 30% по массе, между тем как композиция имеет вязкость от 5000 сПз до 50000 сПз. В некоторых вариантах осуществления гелеобразующее вещество присутствует в количестве от 0,5% до 30% по массе, между тем как композиция имеет вязкость от 5000 сПз до 40000 сПз. В некоторых вариантах осуществления гелеобразующие вещества присутствуют в количестве от 0,5% до 30% по массе, между тем как композиция имеет вязкость от 5000 сПз до 30000 сПз. В некоторых вариантах осуществления гелеобразующие вещества присутствуют в количестве от 0,5% до 30% по массе, между тем как композиция имеет вязкость от 10000 сПз до 30000 сПз. В некоторых вариантах осуществления гелеобразующие вещества присутствуют в количестве от 0,5% до 30% по массе, между тем как композиция имеет вязкость от 15000 сПз до 30000 сПз. В некоторых вариантах осуществления гелеобразующие вещества присутствуют в количестве от 0,5% до 30% по массе, между тем как композиция имеет вязкость от 20000 сПз до 30000 сПз. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет вязкость от приблизительно 10000 сПз до приблизительно 30000 сПз.

[0183] В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилцеллюлоза присутствует в количестве от 0,5% до 5%, от 5% до 10%, от 10% до 20% или от 20% до 30% по массе, между тем как композиция имеет вязкость от 5000 сПз до 100000 сПз. Когда используют гидроксипропилцеллюлозу, имеющую среднюю молекулярную массу менее чем приблизительно 700000 Да, в некоторых вариантах осуществления гидроксипропилцеллюлоза присутствует в количестве от 5% до 30% по массе, между тем как композиция имеет вязкость от 5000 сПз до 100000 сПз. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилцеллюлоза присутствует в количестве от 0,5% до 5%, от 0,5% до 4%, от 0,5% до приблизительно 3%, от 0,5% до 2%, от 1% до 5%, от 1% до 4%, от 1% до 3%, от 1% до 2% или от 2% до 5% по массе, между тем как композиция имеет вязкость от 5000 сПз до 50000 сПз. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилцеллюлоза присутствует в количестве от 0,5% до 5%, от 0,5% до 4%, от 0,5% до приблизительно 3%, от 0,5% до 2%, от 1% до 5%, от 1% до 4%, от 1% до 3%, от 1% до 2%, или от 2% до 5% по массе, между тем как композиция имеет вязкость от 5000 сПз до 40000 сПз. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилцеллюлоза присутствует в количестве от 0,5% до 5%, от 0,5% до 4%, от 0,5% до приблизительно 3%, от 0,5% до 2%, от 1% до 5%, от 1% до 4%, от 1% до 3%, от 1% до 2% или от 2% до 5% по массе, между тем как композиция имеет вязкость от 5000 сПз до 30000 сПз. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилцеллюлоза присутствует в количестве от 0,5% до 4%, от 0,5% до 3%, от 0,5% до 2%, от 1% до 5%, от 1% до 4%, от 1% до 3%, от 1% до 2%, или от 2% до 5% по массе, между тем как композиция имеет вязкость от 10000 сПз до 30000

Да. В некоторых вариантах осуществления гелеобразующее вещество присутствует в количестве от 0,5% до 5% или приблизительно 2% по массе композиции.

Кажущееся значение pH

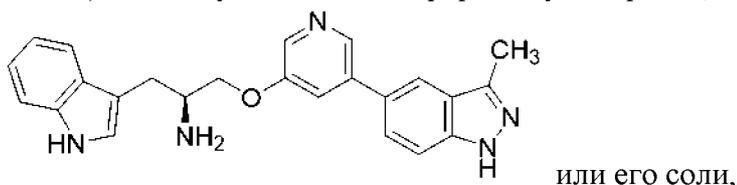
[0187] Когда композиция представляет собой неводный состав, значение pH композиции представляет собой кажущееся значение pH. Когда композиция включает воду, композиция включает значительные количества других эксципиентов (например, C₂₋₆ спирт, органические растворители и/или усилители проникновения, гелеобразующее вещество). Таким образом, значение pH частично водных растворов может считаться только кажущимся значением pH. Согласно Фармакопее США (USP), глава <791>, можно ожидать вариабельности кажущегося значения pH неводного или частично водного раствора, которая может составлять вплоть до приблизительно 1 единицы pH. См. главу USP <791>, полное содержание которой включено в настоящее описание в качестве ссылки для всех целей.

[0188] В некоторых вариантах осуществления, когда в композиции отсутствует регулятор pH, композиция имеет кажущееся значение pH от приблизительно 7,5 до приблизительно 9,5. В некоторых вариантах осуществления, когда в композиции отсутствует регулятор pH, композиция имеет кажущееся значение pH от приблизительно 7,5 до приблизительно 8,5. В некоторых вариантах осуществления, когда в композиции отсутствует регулятор pH, композиция имеет кажущееся значение pH от приблизительно 8,5 до приблизительно 9,5. В некоторых вариантах осуществления, когда в композиции отсутствует регулятор pH, композиция имеет кажущееся значение pH приблизительно 8. В некоторых вариантах осуществления, когда в композиции отсутствует регулятор pH, композиция имеет кажущееся значение pH приблизительно 9.

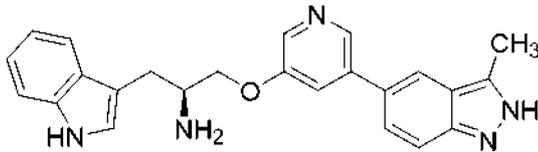
[0189] В некоторых вариантах осуществления, когда в композиции присутствует регулятор pH, композиция имеет кажущееся значение pH не более чем приблизительно 7. В некоторых вариантах осуществления, когда в композиции присутствует регулятор pH, композиция имеет кажущееся значение pH от приблизительно 5 до приблизительно 7 или от приблизительно 6 до приблизительно 7. В некоторых вариантах осуществления, когда в композиции присутствует регулятор pH, композиция имеет кажущееся значение pH от приблизительно 6 до приблизительно 7.

Соединение

[0190] В любой из композиций, как описано в настоящем описании, соединение (т.е. соединение 1) может существовать в форме таутомера 1Н, соответствующего формуле:



в форме таутомера 2Н, соответствующего формуле:



или его соли, или их смеси.

[0191] В любой из композиций, как описано в настоящем описании, соединение может представлять собой фармацевтически приемлемую соль таутомера 1Н, таутомера 2Н или их смеси. Иллюстративными примерами фармацевтически приемлемых солей являются соли минеральных кислот (хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота и т.п.), соли органических кислот (уксусная кислота, пропионовая кислота, глутаминовая кислота, лимонная кислота и т.п.) и четвертичные соли аммония (метилйодид, этилйодид и т.п.).

[0192] В любой из композиций, как описано в настоящем описании, соединение может иметь форму сольвата или гидрата таутомера 1Н, таутомера 2Н или их смеси.

[0193] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой таутомер 1Н или его фармацевтически приемлемую соль.

[0194] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой таутомер 2Н или его фармацевтически приемлемую соль.

[0195] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой таутомер 1Н, таутомер 2Н или их смесь.

[0196] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой смесь таутомера 1Н и таутомера 2Н или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой смесь таутомера 1Н и таутомера 2Н или их фармацевтически приемлемых солей, где таутомер 1Н или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в смеси в количестве от 1% до 99%. В некоторых вариантах осуществления таутомер 1Н или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в смеси в количестве от 50% до 99%, от 60% до 99%, от 70% до 99%, от 80% до 99% или от 90% до 99%. В некоторых вариантах осуществления таутомер 1Н или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в смеси в количестве от 80% до 99%.

[0197] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой смесь таутомера 1Н и таутомера 2Н. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой смесь таутомера 1Н и таутомера 2Н, где таутомер 1Н присутствует в смеси в количестве от 1% до 99%. В некоторых вариантах осуществления таутомер 1Н присутствует в смеси в количестве от 50% до 99%, от 60% до 99%, от 70% до 99%, от 80% до 99%, или от 90% до 99%. В некоторых вариантах осуществления таутомер 1Н присутствует в смеси в количестве от 80% до 99%.

[0198] В некоторых вариантах осуществления соединение присутствует в композиции в количестве от 0,01% до 10%, от 0,1% до 10,0%, от 0,5% до 5%, от 0,5% до 2% или приблизительно 1% по массе. В некоторых вариантах осуществления соединение присутствует в количестве от 0,5% до 5%, от 0,5% до 2% или приблизительно 1% по массе. В некоторых вариантах осуществления соединение присутствует в количестве от

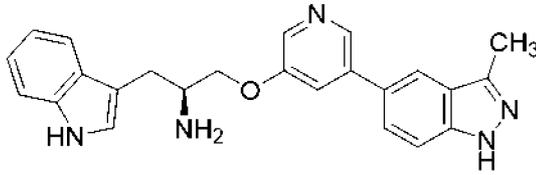
приблизительно 0,1% до приблизительно 1% по массе. В некоторых вариантах осуществления соединение присутствует в количестве от 0,5% до 2% или приблизительно 1% по массе. В некоторых вариантах осуществления соединение присутствует в количестве приблизительно 1% по массе. В некоторых вариантах осуществления соединения присутствует в количестве приблизительно 0,1% по массе.

Варианты осуществления

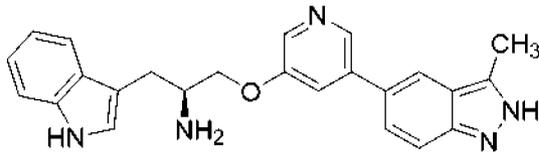
[0199] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит три или более эксципиентов из (a)-(g): a) C_{2-6} спирт; b) C_{2-6} алкиленгликоль и C_{1-3} алкил-($ОСН_2СН_2$) $_{1-5}$ -ОН; c) антиоксидант; d) консервант; e) вода; f) регулятор рН и g) гелеобразующее вещество. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит четыре или более эксципиентов из (a)-(g): a) C_{2-6} спирт; b) C_{2-6} алкиленгликоль и C_{1-3} алкил-($ОСН_2СН_2$) $_{1-5}$ -ОН; c) антиоксидант; d) консервант; e) вода; f) регулятор рН и g) гелеобразующее вещество. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит пять или более эксципиентов из (a)-(g): a) C_{2-6} спирт; b) C_{2-6} алкиленгликоль и C_{1-3} алкил-($ОСН_2СН_2$) $_{1-5}$ -ОН; c) антиоксидант; d) консервант; e) вода; f) регулятор рН и g) гелеобразующее вещество. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит шесть или более эксципиентов из (a)-(g): a) C_{2-6} спирт; b) C_{2-6} алкиленгликоль и C_{1-3} алкил-($ОСН_2СН_2$) $_{1-5}$ -ОН; c) антиоксидант; d) консервант; e) вода; f) регулятор рН и g) гелеобразующее вещество. Композиция может быть составлена с от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, приблизительно 0,1% или приблизительно 1% соединения 1 (например, соединение 1, таутомер 1Н, и/или соединение 1, таутомер 2Н) или его соли. В некоторых случаях композицию применяют один или два раза в сутки. Например, композицию применяют два раза в сутки. В некоторых случаях композицию применяют в течение от приблизительно 2 недель до приблизительно 8 недель. В некоторых случаях композицию применяют в течение приблизительно 2 недель. В некоторых случаях композицию применяют в течение приблизительно 4 недель.

[0200] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит a) C_{2-6} спирт; b) C_{2-6} алкиленгликоль и C_{1-3} алкил-($ОСН_2СН_2$) $_{1-5}$ -ОН; e) воду и g) гелеобразующее вещество. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит a) C_{2-6} спирт; b) C_{2-6} алкиленгликоль и C_{1-3} алкил-($ОСН_2СН_2$) $_{1-5}$ -ОН; c) антиоксидант; d) консервант; e) воду и g) гелеобразующее вещество. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит a) C_{2-6} спирт; b) C_{2-6} алкиленгликоль и C_{1-3} алкил-($ОСН_2СН_2$) $_{1-5}$ -ОН; c) антиоксидант; d) консервант; e) воду; f) регулятор рН и g) гелеобразующее вещество. Композиция может быть составлена с от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, приблизительно 0,1% или приблизительно 1% соединения 1 (например, соединение 1, таутомер 1Н, и/или соединение 1, таутомер 2Н) или его соли. В некоторых случаях композицию применяют один или два раза в сутки. Например, композицию применяют два раза в сутки. В некоторых случаях композицию применяют в течение от приблизительно 2 недель до приблизительно 8 недель. В некоторых случаях композицию применяют в течение приблизительно 2 недель. В некоторых случаях композицию применяют в течение приблизительно 4 недель.

[0201] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для местного применения (А), содержащей соединение, имеющее структуру:



и/или



, или его фармацевтически приемлемую соль или их таутомер, и четыре или более эксципиентов из (a)-(g):

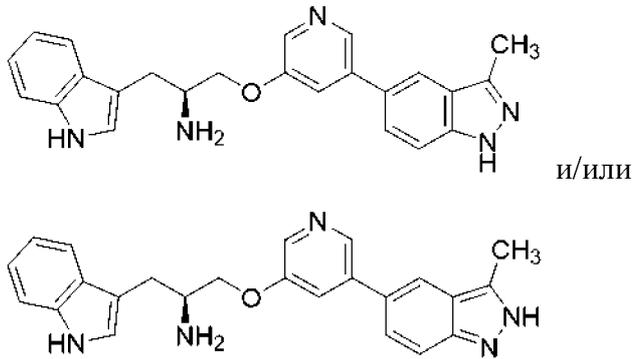
- a) C₂₋₆ спирт;
- b) C₂₋₆ алкиленгликоль и C₁₋₃ алкил-(OCH₂CH₂)₁₋₅-ОН;
- c) необязательно антиоксидант;
- d) необязательно консервант;
- e) вода;
- f) необязательно регулятор рН; и
- g) гелеобразующее вещество,

где соединение, C₂₋₆ спирт, C₁₋₃ алкил-(OCH₂CH₂)₁₋₅-ОН, антиоксидант, консервант, вода, регулятор рН и гелеобразующее вещество являются такими, как описано в настоящем описании. Композиция может быть составлена с от приблизительно 0,01% до приблизительно 10%, приблизительно 0,01% до приблизительно 5%, приблизительно 0,1% до приблизительно 10%, приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, приблизительно 0,1% или приблизительно 1% соединения 1 (например, соединение 1, таутомер 1Н, и/или соединение 1, таутомер 2Н) или его соли. В некоторых случаях композицию применяют один или два раза в сутки. Например, композицию применяют два раза в сутки. В некоторых случаях композицию применяют в течение от приблизительно 2 недель до приблизительно 8 недель. В некоторых случаях композицию применяют в течение приблизительно 2 недель. В некоторых случаях композицию применяют в течение приблизительно 4 недель.

[0202] В некоторых вариантах осуществления композиции (А) в композиции отсутствует антиоксидант. В некоторых вариантах осуществления композиции (А) в композиции отсутствует консервант. В некоторых вариантах осуществления композиции (А) в композиции отсутствует регулятор рН. В некоторых вариантах осуществления композиции (А) в композиции отсутствуют все из антиоксиданта, консерванта и регулятора рН.

[0203] В некоторых вариантах осуществления композиции (А) в композиции присутствует один или несколько из антиоксиданта, консерванта и регулятора рН. В некоторых вариантах осуществления композиции (А) в композиции присутствует как антиоксидант, так и консервант; и в композиции отсутствует регулятор рН.

[0204] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для местного применения (B), содержащей соединение, имеющее структуру:

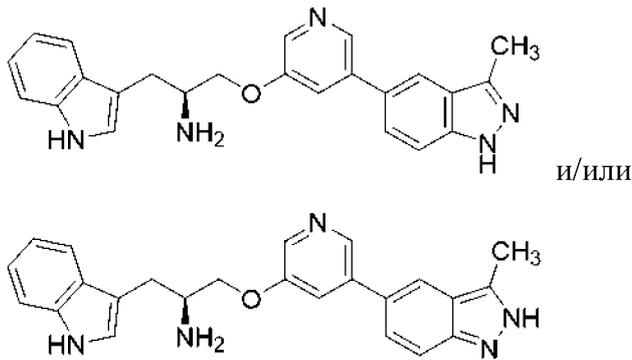


или его фармацевтически приемлемую соль или их таутомер, и эксципиенты а), б), е) и г):

- а) C₂₋₆ спирт;
- б) C₂₋₆ алкиленгликоль и C₁₋₃ алкил-(OCH₂CH₂)₁₋₅-ОН;
- е) вода и
- г) гелеобразующее вещество,

где соединение, C₂₋₆ спирт, C₁₋₃ алкил-(OCH₂CH₂)₁₋₅-ОН, вода и гелеобразующее вещество являются такими, как описано в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена с от приблизительно 0,01% до приблизительно 10%, приблизительно 0,01% или приблизительно 10% соединения 1 (например, соединение 1, таутомер 1Н, и/или соединение 1, таутомер 2Н) или его соли. В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена с от приблизительно 0,01% до приблизительно 5%, приблизительно 0,01% или приблизительно 5% соединения 1 (например, соединение 1, таутомер 1Н, и/или соединение 1, таутомер 2Н) или его соли. В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена с от приблизительно 0,1% до приблизительно 10%, приблизительно 0,1% или приблизительно 10% соединения 1 (например, соединение 1, таутомер 1Н, и/или соединение 1, таутомер 2Н) или его соли. В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена с от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, приблизительно 0,1% или приблизительно 1% соединения 1 (например, соединение 1, таутомер 1Н, и/или соединение 1, таутомер 2Н) или его соли. В некоторых случаях композицию применяют один или два раза в сутки. Например, композицию применяют два раза в сутки. В некоторых случаях композицию применяют в течение от приблизительно 2 недель до приблизительно 8 недель. В некоторых случаях композицию применяют в течение приблизительно 2 недель. В некоторых случаях композицию применяют в течение приблизительно 4 недель.

[0205] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для местного применения (C), содержащей соединение, имеющее структуру:



или его фармацевтически приемлемую соль или таутомер, и эксципиенты а)-е) и г):

- а) C_{2-6} спирт;
- б) C_{2-6} алкиленгликоль и C_{1-3} алкил- $(OCH_2CH_2)_{1-5}-OH$;
- в) антиоксидант;
- г) консервант;
- д) вода и
- е) гелеобразующее вещество,

где соединение, C_{2-6} спирт, C_{1-3} алкил- $(OCH_2CH_2)_{1-5}-OH$, антиоксидант, консервант, вода и гелеобразующее вещество являются такими, как описано в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена с от приблизительно 0,01% до приблизительно 10%, приблизительно 0,01% или приблизительно 10% соединения 1 (например, соединение 1, таутомер 1Н, и/или соединение 1, таутомер 2Н) или его соли. В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена с от приблизительно 0,01% до приблизительно 5%, приблизительно 0,01% или приблизительно 5% соединения 1 (например, соединение 1, таутомер 1Н, и/или соединение 1, таутомер 2Н) или его соли. В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена с от приблизительно 0,1% до приблизительно 10%, приблизительно 0,1% или приблизительно 10% соединения 1 (например, соединение 1, таутомер 1Н, и/или соединение 1, таутомер 2Н) или его соли. В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена с от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, приблизительно 0,1% или приблизительно 1% соединения 1 (например, соединение 1, таутомер 1Н, и/или соединение 1, таутомер 2Н) или его соли. В некоторых случаях композицию применяют один или два раза в сутки. Например, композицию применяют два раза в сутки. В некоторых случаях композицию применяют в течение от приблизительно 2 недель до приблизительно 8 недель. В некоторых случаях композицию применяют в течение приблизительно 2 недель. В некоторых случаях композицию применяют в течение приблизительно 4 недель.

[0206] В некоторых вариантах осуществления любой из композиций (А), (В) и (С) C_{2-6} спирт присутствует в композиции в количестве от 10% до 30%, от 10% до 20% или приблизительно 15% по массе. В некоторых вариантах осуществления C_{2-6} спирт присутствует в количестве от 10% до 30%. В некоторых вариантах осуществления C_{2-6} спирт присутствует в количестве от 10% до 20%. В некоторых вариантах осуществления C_{2-6}

₆ спирт присутствует в количестве приблизительно 15% по массе.

[0207] В некоторых вариантах осуществления любой из композиций (А), (В) и (С) C_{2-6} алкиленгликоль присутствует в композиции в количестве от 10% до 30%, от 10% до 20% или приблизительно 15% по массе. В некоторых вариантах осуществления C_{2-6} алкиленгликоль присутствует в количестве от 10% до 30%. В некоторых вариантах осуществления C_{2-6} алкиленгликоль присутствует в количестве от 10% до 20%. В некоторых вариантах осуществления C_{2-6} алкиленгликоль присутствует в количестве приблизительно 15% по массе.

[0208] В некоторых вариантах осуществления любой из композиций (А), (В) и (С) C_{1-3} алкил-(OCH_2CH_2)₁₋₅-ОН присутствует в количестве от 30% до 70%, от 40% до 60% или приблизительно 47% по массе. В некоторых вариантах осуществления C_{1-3} алкил-(OCH_2CH_2)₁₋₅-ОН присутствует в количестве от 30% до 70% по массе. В некоторых вариантах осуществления C_{1-3} алкил-(OCH_2CH_2)₁₋₅-ОН присутствует в количестве от 40% до 60% по массе. В некоторых вариантах осуществления C_{1-3} алкил-(OCH_2CH_2)₁₋₅-ОН присутствует в количестве приблизительно 47% по массе.

[0209] В некоторых вариантах осуществления любой из композиций (А), (В) и (С) вода присутствует в количестве от 10% до 30%, от 15% до 25% или приблизительно 20% по массе. В некоторых вариантах осуществления вода присутствует в количестве от 10% до 30% по массе. В некоторых вариантах осуществления вода присутствует в количестве от 15% до 25% по массе. В некоторых вариантах осуществления вода присутствует в количестве приблизительно 20% по массе.

[0210] В некоторых вариантах осуществления любой из композиций (А), (В) и (С) гелеобразующее вещество присутствует в количестве от 1% до 3% или приблизительно 2% по массе, между тем как композиция имеет вязкость от 5000 сПз до 30000 сПз. В некоторых вариантах осуществления гелеобразующее вещество присутствует в количестве от 1% до 3% или приблизительно 2% по массе, между тем как композиция имеет вязкость от 10000 сПз до 30000 сПз. В некоторых вариантах осуществления гелеобразующее вещество присутствует в количестве от 1% до 3% или приблизительно 2% по массе, между тем как композиция имеет вязкость от 15000 сПз до 30000 сПз. В некоторых вариантах осуществления гелеобразующее вещество присутствует в количестве от 1% до 3% или приблизительно 2% по массе, между тем как композиция имеет вязкость от 20000 сПз до 30000 сПз.

[0211] В некоторых вариантах осуществления любой из композиций (А), (В) и (С) C_{2-6} спирт представляет собой этанол, C_{2-6} алкиленгликоль представляет собой пропиленгликоль; C_{1-3} алкил-(OCH_2CH_2)₁₋₅-ОН представляет собой 2-(2-этоксизтокси)этанол и гелеобразующее вещество представляет собой гидроксипропилцеллюлозу.

[0212] В некоторых вариантах осуществления композиция (А1) содержит соединение и четыре или более эксципиентов из (а)-(г):

а) этанол;

- b) пропиленгликоль и 2-(2-этоксиэтокси)этанол;
- c) необязательно антиоксидант;
- d) необязательно консервант;
- e) вода;
- f) необязательно регулятор pH; и
- g) гидроксипропилцеллюлоза.

где соединение, антиоксидант, консервант и регулятор pH являются такими, как описано в настоящем описании.

[0213] В некоторых вариантах осуществления композиция (B1) содержит соединение и эксципиенты a), b), e) и g):

- a) этанол;
- b) пропиленгликоль и 2-(2-этоксиэтокси)этанол;
- e) вода и
- g) гидроксипропилцеллюлоза,

где соединение является таким, как описано в настоящем описании.

[0214] В некоторых вариантах осуществления композиция (C1) содержит соединение и эксципиенты a)-e) и g):

- a) этанол;
- b) пропиленгликоль и 2-(2-этоксиэтокси)этанол;
- c) антиоксидант;
- d) консервант;
- e) вода и
- g) гидроксипропилцеллюлоза,

где соединение, антиоксидант и консервант являются такими, как описано в настоящем описании.

[0215] В некоторых вариантах осуществления композиции (A) или (A1) регулятор pH, когда он присутствует, представляет собой кислоту. В некоторых вариантах осуществления регулятор pH, когда он присутствует, представляет собой лимонную кислоту.

[0216] В некоторых вариантах осуществления любой из композиций (A), (C), (A1) и (C1) антиоксидант, когда он присутствует, представляет собой бутилированный гидрокситолуол, бутилированный гидроксианизол, пропилгаллат или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления антиоксидант, когда он присутствует, представляет собой бутилированный гидрокситолуол.

[0217] В некоторых вариантах осуществления любой из композиций (A), (C), (A1) и (C1) консервант, когда он присутствует, представляет собой феноксиэтанол.

[0218] В некоторых вариантах осуществления любой из композиций (A), (C), (A1) и (C1) антиоксидант, когда он присутствует, представляет собой бутилированный гидрокситолуол, бутилированный гидроксианизол, пропилгаллат или их комбинации; и консервант, когда он присутствует, представляет собой феноксиэтанол. В некоторых

вариантах осуществления антиоксидант, когда он присутствует, представляет собой бутилированный гидрокситолуол; и консервант, когда он присутствует, представляет собой феноксиэтанол.

[0219] В некоторых вариантах осуществления любой из композиций (A), (C), (A1) и (C1) антиоксидант, когда он присутствует, присутствует в количестве от 0,01% до 0,1% или приблизительно 0,05% по массе. В некоторых вариантах осуществления антиоксидант, когда он присутствует, присутствует в количестве от 0,01% до 0,1% по массе. В некоторых вариантах осуществления антиоксидант, когда он присутствует, присутствует в количестве приблизительно 0,05% по массе.

[0220] В некоторых вариантах осуществления любой из композиций (A), (C), (A1) и (C1) консервант, когда он присутствует, присутствует в количестве от 0,5% до 2% или приблизительно 1% по массе. В некоторых вариантах осуществления консервант, когда он присутствует, присутствует в количестве от 0,5% до 2% по массе. В некоторых вариантах осуществления консервант, когда он присутствует, присутствует в количестве приблизительно 1% по массе.

[0221] В некоторых вариантах осуществления композиция (C1a) содержит соединение и эксципиенты а)-е) и g):

- a) этанол;
- b) пропиленгликоль и 2-(2-этоксипрокси)этанол;
- c) бутилированный гидрокситолуол;
- d) феноксиэтанол;
- e) вода; и
- g) гидроксипропилцеллюлоза,

где соединение является таким, как описано в настоящем описании.

[0222] В некоторых вариантах осуществления любой из композиций (A1), (B1), (C1) и (C1a) этанол присутствует в количестве от 10% до 30%, от 10% до 20% или приблизительно 15% по массе. В некоторых вариантах осуществления этанол присутствует в количестве от 10% до 30% по массе. В некоторых вариантах осуществления этанол присутствует в количестве от 10% до 20% по массе. В некоторых вариантах осуществления этанол присутствует в количестве приблизительно 15% по массе.

[0223] В некоторых вариантах осуществления любой из композиций (A1), (B1), (C1) и (C1a), пропиленгликоль присутствует в количестве от 10% до 30%, от 10% до 20% или приблизительно 15% по массе. В некоторых вариантах осуществления пропиленгликоль присутствует в количестве от 10% до 30% по массе. В некоторых вариантах осуществления пропиленгликоль присутствует в количестве от 10% до 20% по массе. В некоторых вариантах осуществления пропиленгликоль присутствует в количестве приблизительно 15% по массе.

[0224] В некоторых вариантах осуществления любой из композиций (A1), (B1), (C1) и (C1a) 2-(2-этоксипрокси)этанол присутствует в количестве от 30% до 70%, от 40% до 60% или приблизительно 47% по массе. В некоторых вариантах осуществления 2-(2-

этоксизэтокси)этанол присутствует в количестве от 30% до 70% по массе. В некоторых вариантах осуществления 2-(2-этоксизэтокси)этанол присутствует в количестве от 40% до 60% по массе. В некоторых вариантах осуществления 2-(2-этоксизэтокси)этанол присутствует в количестве приблизительно 47% по массе.

[0225] В некоторых вариантах осуществления любой из композиций (A1), (B1), (C1) и (C1a) вода присутствует в количестве от 10% до 30%, от 15% до 25% или приблизительно 20% по массе. В некоторых вариантах осуществления вода присутствует в количестве от 10% до 30% по массе. В некоторых вариантах осуществления вода присутствует в количестве от 15% до 25% по массе. В некоторых вариантах осуществления вода присутствует в количестве приблизительно 20% по массе.

[0226] В некоторых вариантах осуществления любой из композиций (A1), (B1), (C1), (C1a) гидроксипропилцеллюлоза, имеющая среднюю молекулярную массу от 700000 Да до 1150000 Да, присутствует в количестве от 1% до 3% или приблизительно 2% по массе. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилцеллюлоза, имеющая среднюю молекулярную массу от 700000 Да до 1150000 Да, присутствует в количестве от 1% до 3% по массе. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилцеллюлоза, имеющая среднюю молекулярную массу от 700000 Да до 1150000 Да, присутствует в количестве приблизительно 1% по массе. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилцеллюлоза, имеющая среднюю молекулярную массу от 700000 Да до 1150000 Да, присутствует в количестве приблизительно 2% по массе. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилцеллюлоза представляет собой Klucel MF в количестве приблизительно 2% по массе.

[0227] В некоторых вариантах осуществления композиции (C1a) бутилированный гидрокситолуол присутствует в композиции в количестве от 0,01% до 0,1% или приблизительно 0,05% по массе. В некоторых вариантах осуществления бутилированный гидрокситолуол присутствует в количестве от 0,01% до 0,1% по массе. В некоторых вариантах осуществления бутилированный гидрокситолуол присутствует в количестве приблизительно 0,5% по массе.

[0228] В некоторых вариантах осуществления композиции (C1a) феноксиэтанол присутствует в композиции в количестве от 0,5% до 2% или приблизительно 1% по массе. В некоторых вариантах осуществления феноксиэтанол присутствует в количестве от 0,5% до 2% по массе. В некоторых вариантах осуществления феноксиэтанол присутствует в количестве приблизительно 1% по массе.

[0229] В некоторых вариантах осуществления композиции (C1a) бутилированный гидрокситолуол присутствует в количестве приблизительно 0,5% по массе; и феноксиэтанол присутствует в количестве приблизительно 1% по массе.

[0230] В некоторых вариантах осуществления композиций (A), (B), (C), (A1), (B1), (C1) и (C1a) пропиленгликоль представляет собой сверхочищенный пропиленгликоль.

[0231] В некоторых вариантах осуществления композиций (A), (B), (C), (A1), (B1), (C1) и (C1a) 2-(2-этоксизэтокси)этанол представляет собой Transcutol HP, имеющий чистоту

> 99,90%.

[0232] В некоторых вариантах осуществления композиций (A), (B), (C), (A1), (B1), (C1) и (C1a) соединение присутствует в композиции в количестве от 0,5% до 2% или приблизительно 1% по массе. В некоторых вариантах осуществления соединения присутствует в количестве от 0,5% до 2% по массе или приблизительно 0,1% до приблизительно 1% по массе. В некоторых вариантах осуществления соединения присутствует в количестве приблизительно 1% по массе. В некоторых вариантах осуществления соединения присутствует в количестве приблизительно 0,1% по массе.

[0233] Композиции для местного применения, пригодные для доставки соединения индивидууму (например, на кожу индивидуума), включают, но не ограничиваются ими, пены, спреи, аэрозоли, кремы, лосьоны, мази, гели, растворы, эмульсии и суспензии. См., например, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY; (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995); и Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). В некоторых вариантах осуществления композиция для местного применения, используемая для доставки соединения, представляет собой гель, мазь, лосьон, пену или эмульгент.

[0234] В некоторых вариантах осуществления композиция для местного применения, используемая для доставки соединения, представляет собой лосьон или крем. Кремы и лосьоны, которые можно использовать в качестве композиций для местного применения, описаны в REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 282-291 (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995), соответствующие части которых включены в настоящее описание в качестве ссылок.

[0235] В некоторых вариантах осуществления композиция для местного применения, используемая для доставки соединения, представляет собой гель, например, двухфазный гель или однофазный гель. Гели представляют собой полутвердые системы, состоящие из суспензий мелких неорганических частиц или крупных органических молекул, в которые проникает жидкость. Когда гелевая масса содержит смесь мелких дискретных неорганических частиц, ее классифицируют как двухфазный гель. Однофазные гели состоят из органических макромолекул, равномерно распределенных в жидкости, так что между диспергированными молекулами и жидкостью отсутствуют видимые границы. Подходящие гели для применения в рамках изобретения описаны в REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1517-1518 (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995), которая включена в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме. Другие подходящие гели для применения в рамках изобретения описаны в патентах США № 6387383 (выдан 14 мая 2002 года), 6517847 (выдан 11 февраля 2003 года) и 6468989 (выдан 22 октября 2002 года).

[0236] В некоторых вариантах осуществления композиция для местного применения, используемая для доставки соединения, представляет собой мазь. Мази представляют собой маслянистые полутвердые вещества, которые содержат мало воды или не содержат ее. В некоторых случаях мазь имеет углеводородную основу, такую как воск,

вазелин или загущенное минеральное масло. Подходящие мази для применения согласно настоящему изобретению включают мази, описанные в REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1585-1591 (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995).

В некоторых вариантах осуществления композиция для местного применения, используемая для доставки соединения, представляет собой эмульгированный гель. В некоторых вариантах осуществления композиция для местного применения, используемая для доставки соединения, представляет собой эмульгированный спрей.

[0237] В некоторых вариантах осуществления композиция для местного применения может быть получена в форме пластыря, тейпа, пленки, облатки или повязки, включающих композицию для местного применения, как описано в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления пластырь, тейп, пленка, облатка или повязка находятся в контакте с пораженной областью кожи. В некоторых вариантах осуществления пластырь, тейп, пленка, облатка или повязка, когда их применяет индивидуум, контактирует с областями кожи индивидуума, которые являются соседними с пораженной или целевой областью.

[0238] В некоторых вариантах осуществления местное введение может быть осуществлено в форме пластыря, тейпа, пленки, облатки или повязки, включающих композицию для местного применения, как описано в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления пластырь, тейп, пленка, облатка или повязка находятся в контакте с пораженной областью кожи. В некоторых вариантах осуществления пластырь, тейп, пленка, облатка или повязка, когда они применяются у индивидуума, контактирует с областями кожи индивидуума, которые являются соседними с пораженной или целевой областью.

[0239] В некоторых вариантах осуществления пластырь, тейп, пленка, облатка или повязка включает адгезив.

[0240] В некоторых вариантах осуществления композиция для местного применения может быть применена при себорейном кератозе с использованием тейпа или пленки, которые обеспечивают окклюдирующую среду для очага себорейного кератоза. Тейп или пленка могут представлять собой адгезивный тейп, водонепроницаемый адгезивный тейп или пластиковую пленку (с адгезивным слоем или без него). В некоторых вариантах осуществления прозрачная пленка, используемая для обеспечения окклюзии, представляет собой Tegaderm.

[0241] В некоторых вариантах осуществления композицией пропитан тейп или пленка. В некоторых вариантах осуществления тейп или пленка представляет собой содержащие пену тейп или пленку. Поры или пустоты в пене могут быть заполнены композицией, как описано в настоящем описании. Пена может иметь адгезивный слой для адгезии пены к коже. Если пена является пористой, может быть предоставлен внешний непористый слой на задней части пленки для усиления окклюзии, обеспечиваемой тейпом.

[0242] В некоторых вариантах осуществления композиция может иметь форму облатки или диска замедленного высвобождения, также может быть изготовлена с

использованием пористой пены, может иметь некоторое количество композиции, помещенное за пористой пеной и может иметь непористый слой подложки, находящийся позади композиции. Непористый слой подложки может иметь часть, выступающую за пределы композиции, содержащей соединение 1 и пористый слой. Эта часть может включать некоторое количество адгезива для облегчения адгезии облатки или диска к коже пользователя на периферии очага себорейного кератоза, подвергаемого лечению.

[0243] В некоторых вариантах осуществления композиция для применения может быть покрыта пленкой или термочувствительным гелевым материалом, включая, но не ограничиваясь ими блок-сополимеры полиэтиленгликоль/полипропиленгликоль (полоксамеры), блок-сополимеры полиэтиленгликоль/полибутиленгликоль, полуксамер-g-полиакриловую кислоту и сополимеры N-изопропилакриламида, которые демонстрируют переход золя в гель в водных растворах. В некоторых вариантах осуществления пленка или термочувствительный гелевый материал могут быть пропитаны композицией. В некоторых вариантах осуществления пленка или термочувствительный гелевый материал, пропитанные композицией, могут включать, но не ограничиваться ими, блок-сополимеры полиэтиленгликоль/полипропиленгликоль (полоксамеры), блок-сополимеры полиэтиленгликоль/полибутиленгликоль, полуксамер-g-полиакриловую кислоту и сополимеры N-изопропилакриламида, которые демонстрируют переход золя в гель в водных растворах.

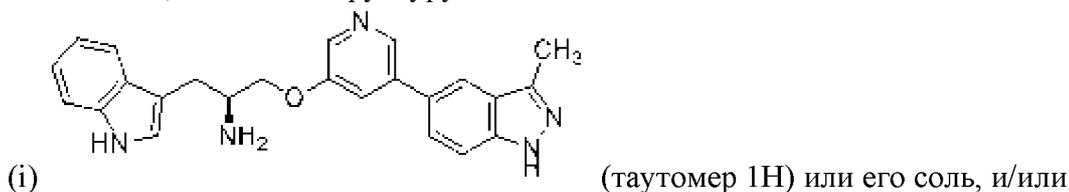
[0244] В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой фармацевтическую композицию. В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой композицию для местного применения. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет форму геля, мази, лосьона, пены или эмульсии. В некоторых вариантах осуществления композиция является компонентом пластыря, тейпа, пленки, облатки или повязки.

СПОСОБЫ

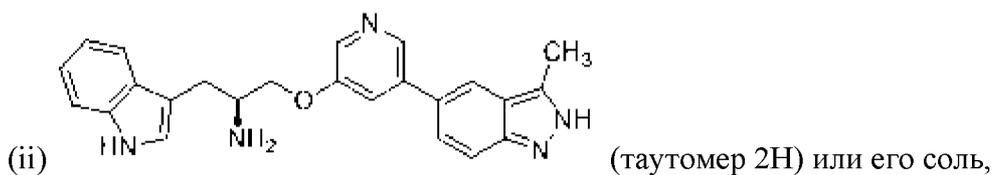
[0245] В некоторых аспектах, настоящее изобретение относится к способу лечения кожного заболевания, состояния или нарушения у индивидуума, нуждающегося в этом, где способ включает применение у индивидуума композиции, как описано в настоящем описании.

[0246] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения кожного очага, где способ включает местное нанесение на кожный очаг композиции, содержащей:

соединение, имеющее структуру:



соединение, имеющее структуру:



где общее количество (i), (ii), или (i) и (ii), присутствующее в композиции, составляет от 0,1% до 1% по массе. Альтернативно общее количество (i), (ii), или (i) и (ii), присутствующее в композиции, составляет от 0,01% до 10% или от 0,01% до 5%.

[0247] В некоторых вариантах осуществления кожным очагом является очаг кератоза. В некоторых вариантах осуществления кератоз представляет собой себорейный кератоз. В некоторых вариантах осуществления композиции применяют один, два, три или четыре раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления композиции применяют один, два, три или четыре раза в сутки в течение от приблизительно 14 дней до приблизительно 28 дней. В некоторых вариантах осуществления композиции применяют один, два, три, четыре или пять раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления композиции применяют курсом, включающим 1-4 применения в сутки в течение приблизительно 1-7 дней, после чего следует отсутствие применения в течение приблизительно 1-7 дней. В некоторых вариантах осуществления курс включает применение два раза в сутки в течение приблизительно 4 дней, после чего следует применение в течение приблизительно 4 дней. В некоторых вариантах осуществления курс повторяют приблизительно 2-10 раз. В некоторых вариантах осуществления курс повторяют приблизительно 7 раз. В некоторых вариантах осуществления композиции применяют по меньшей мере один раз в сутки в течение приблизительно 28 дней (например, приблизительно один раз или два раза в сутки). В некоторых вариантах осуществления композиции применяют один раз в день три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления композиции применяют в течение приблизительно 1, 2, 3, 4, 5 или 6 месяцев.

[0248] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает окклюзию кожного очага.

[0249] В некоторых вариантах осуществления кожный очаг находится у человека. В некоторых вариантах осуществления кожный очаг находится на лице, туловище или конечности, или их комбинации, у человека.

[0250] Оценка очага повреждения врачом (PLA) представляет собой оценку тяжести целевого или нецелевого очага себорейного кератоза в конкретный момент времени. Эта оценка может обращаться к другим оценкам (например, предшествующие фотографии) для облегчения проведения этой оценки. Эта оценка PLA представляет собой балльную оценочную систему для оценки тяжести заболевания. PLA представляет собой оценочную систему из четырех баллов, включающих показатели от 0 до 3. Показатель 3 указывает на себорейный кератоз толщиной по меньшей мере 1 мм, показатель 2 указывает на толщину очага себорейного кератоза менее 1 мм, показатель 1 обозначает практически чистую область, но содержащую остаточные поверхностные изменения, указывающие на себорейный кератоз, и показатель 0 указывает на отсутствие оставшихся видимых

поверхностных изменений. В некоторых вариантах осуществления лечение включает улучшение показателя Оценки очага повреждения врачом (PLA) на один или несколько баллов по сравнению с показателем до применения композиции. В некоторых вариантах осуществления показатель PLA до применения составляет по меньшей мере 2.

[0251] В некоторых вариантах осуществления лечение включает уменьшение толщины кожного очага до менее 1 мм. В некоторых вариантах осуществления толщина кожного очага до применения составляет более или ровно 1 мм. В некоторых вариантах осуществления длина кожного очага до применения составляет от 1 мм до 15 мм, и ширина кожного очага до применения составляет от 1 мм до 15 мм.

[0252] В некоторых вариантах осуществления лечение включает индукцию апоптоза кератиноцитов в кожном очаге.

[0253] Введение концевой метки биотинилированным dUTP с использованием терминальной дезоксинуклеотидилтрансферазы или анализ TUNEL представляет собой способ детекции или количественного определения клеточного апоптоза путем мечения 3'-гидроксильных концов в двухцепочечных разрывах ДНК при фрагментации ДНК, индуцированной в ходе апоптоза. В анализе TUNEL используется терминальная дезоксинуклеотидилтрансфераза (TdT), которая является ферментом, катализирующим присоединение дезоксинуклеотидов, меченных флуорохромом или другим маркером, к 3'-гидроксильным концам двухцепочечных разрывов ДНК. В некоторых вариантах осуществления апоптоз определяют посредством анализа TUNEL.

[0254] В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой состав геля. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит спирт, гелеобразующее вещество или антиоксидант, или комбинацию двух или более из них.

[0255] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения кожного заболевания, состояния или нарушения у индивидуума, нуждающегося в этом, включающему применение у индивидуума композиции, описанной в настоящем описании.

[0256] В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание, состояние или нарушение представляет собой себорейный кератоз, доброкачественную опухоль, злокачественную опухоль, паразит, вирус кожи, иммунное заболевание или нарушение, или бактериальную, грибковую или микробную инфекцию. В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание, состояние или нарушение представляет собой себорейный кератоз. В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание, состояние или нарушение представляет собой доброкачественную опухоль, где доброкачественная опухоль представляет собой доброкачественную сосудистую опухоль, доброкачественную фиброзирующую опухоль, доброкачественную опухоль из адипоцитов, доброкачественную опухоль сальной железы, доброкачественную эпидермальную опухоль, доброкачественный меланоцитарный очаг повреждения или доброкачественную нейрональную опухоль; кожное заболевание, состояние или нарушение представляет собой злокачественную опухоль, где злокачественная опухоль представляет собой злокачественную меланоцитарную опухоль, злокачественную эпидермальную опухоль,

злокачественную сосудистую опухоль, злокачественную метастатическую опухоль, злокачественную опухоль из адипоцитов, злокачественную опухоль сальной железы или злокачественную фиброзирующую опухоль; кожное заболевание, состояние или нарушение представляет собой паразит, где паразит принадлежит роду *Trypanosoma* или *Lieshmania*; кожное заболевание, состояние или нарушение представляет собой вирус, где вирус представляет собой вирус контагиозного моллюска или вирус папилломы человека; или кожное заболевание, состояние или нарушение представляет собой бактериальную, грибковую или микробную инфекцию, где бактериальная, грибковая или микробная инфекция представляет собой отит среднего уха, инфекцию *Staphylococcus aureus*, инфекцию *Mycobacterium*, инфекцию *Porphyromonas*, инфекцию *Salmonella*, инфекцию *Chlamydia*, туберкулез, гингивит или периодонтальное заболевание.

[0257] В некоторых вариантах осуществления композицию наносят местно на голову, кожу черепа, лицо, ухо(уши), шею, грудь, спину, подгрудную область(и), руку(и), ногу(и), интертригинозную зону(ы), кисть(и), ступню или ступни, или паховую область. В некоторых вариантах осуществления композицию применяют два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления композицию применяют в течение от приблизительно 2 недель до приблизительно 8 недель. В некоторых вариантах осуществления композицию применяют в течение приблизительно 4 недель.

[0258] В некоторых вариантах осуществления композицию применяют прерывистым курсом. В некоторых вариантах осуществления композицию применяют при окклюзии.

[0259] В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание, состояние или нарушение представляет собой нарушение пигментации кожи. В некоторых вариантах осуществления нарушение пигментации кожи представляет собой черный акантоз.

[0260] В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание, состояние или нарушение представляет собой себорейный кератоз, доброкачественные опухоли или кожные состояния, злокачественные опухоли, паразиты, вирусы кожи, иммунные заболевания или нарушения и бактериальную, грибковую или микробную инфекцию.

[0261] В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание, состояние или нарушение представляет собой себорейный кератоз.

[0262] В некоторых вариантах осуществления композиции, описанная в настоящем описании, является пригодной для лечения доброкачественных опухолей или кожных состояний. В некоторых вариантах осуществления доброкачественные опухоли представляют собой доброкачественные сосудистые опухоли, доброкачественные фиброзирующие опухоли, доброкачественные опухоли из адипоцитов, доброкачественные опухоли сальных желез, доброкачественные эпидермальные опухоли, доброкачественные меланоцитарные очаги или доброкачественные нейрональные опухоли. Доброкачественные опухоли или кожные состояния включают, но не ограничиваются ими, узелки, доброкачественные опухоли кожи, ангиомы, гемангиомы, пиогенную гранулему, ангиофибром, туберозный склерозный комплекс, ангиомиофибром, ангиолипому,

дерматофибромом, фибромом, нейрофибромой, рубцы, рубцовую ткань, келоиды, липомы, акрохордоны, меланоакантому, акантому, светлоклеточную акантому, черный акантоз, эпидермоидные кисты, волосяные кисты, дермоидную кисту, меланоцитарный невус, эпидермальный невус, веррукозный эпидермальный невус, лентиго, пятна цвета "кофе с молоком", невромом, шванному и невриному слухового нерва. В некоторых вариантах осуществления доброкачественные опухоли представляют собой узелки, доброкачественные опухоли кожи, ангиомы, гемангиомы, пиогенную гранулему, ангиофибромом, туберозный склерозный комплекс, ангиомиофибромом, ангиолипомом, дерматофибромом, фибромом, нейрофибромой, рубцы, рубцовую ткань, келоиды, липомы, акрохордоны, меланоакантому, акантому, светлоклеточную акантому, черный акантоз, эпидермоидные кисты, волосяные кисты, дерматоидную кисту, меланоцитарный невус, эпидермальный невус, веррукозный эпидермальный невус, лентиго, пятна цвета "кофе с молоком", невриному, шванному или невриному слухового нерва.

[0263] В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в настоящем описании, являются пригодными для лечения злокачественных опухолей. В некоторых вариантах осуществления злокачественные опухоли представляют собой злокачественные меланоцитарные опухоли, злокачественные эпидермальные опухоли, злокачественные сосудистые опухоли, злокачественные метастазирующие опухоли, злокачественные опухоли из адипоцитов, злокачественные опухоли сальных желез или злокачественные фиброзирующие опухоли. Злокачественные опухоли включают, но не ограничиваются ими, меланомы, плоскоклеточную карциному, кератоакантому, актинический кератоз, базально-клеточные карциномы, ангиосаркомом, саркомом Капоши, кожный рак молочной железы, злокачественную опухоль из клеток Меркеля, липосаркомом, себацеомом, карциномом сальной железы, взбухающую дерматофибросаркомом и фибросаркомом. В некоторых вариантах осуществления злокачественные опухоли представляют собой меланомы, плоскоклеточную карциному, кератоакантому, актинический кератоз, базально-клеточные карциномы, ангиосаркомом, саркомом Капоши, кожный рак молочной железы, злокачественную опухоль из клеток Меркеля, липосаркомом, себацеомом, карциномом сальной железы, взбухающую дерматофибросаркомом или фибросаркомом.

[0264] В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в настоящем описании, являются пригодными для лечения кожного заболевания, состояния или нарушения, вызываемого паразитом. В некоторых вариантах осуществления паразиты представляют собой паразиты рода *Trypanosoma* или *Leishmania*. В некоторых вариантах осуществления паразиты представляют собой паразитов рода *Leishmania*, *Endotrypanum*, *Novumonas*, *Porcisia* или *Zelonia*. В некоторых вариантах осуществления паразит представляет собой *L. major*, *L. tropica*, *L. aethiopica*, *L. Mexicana* или *L. braziliensis*. В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние, вызываемое или ассоциированное с паразитом, является кожным, или слизистым, или слизисто-кожным. В некоторых вариантах осуществления паразит представляет собой *Leishmania aethiopica*, *Leishmania amazonensis*, *Leishmania arabica*, *Leishmania aristidesi*, *Leishmania donovani*,

Leishmania forattinii, Leishmania gerbilli, Leishmania infantum, Leishmania killicki, Leishmania major, Leishmania Mexicana, Leishmania pifanoi, Leishmania tropica, Leishmania turanica, Leishmania venezeulensis, Leishmania waltoni, Leishmania enriettii, Leishmania macropodum, Leishmania martiniquensis, Leishmania orientalis, Leishmania adleri, Leishmania agamae, Leishmania ceramodactyli, Leishmania gulikae, Leishmania gymnodactyli, Leishmania helioscopi, Leishmania hemidactyli, Leishmania hoogstraali, Leishmania nicollei, Leishmania platycephala, Leishmania phrynocephali, Leishmania senegalensis, Leishmania sofieffi, Leishmania tarentolae, Leishmania zmeevi, Leishmania zuckermanni, Leishmania braziliensis, Leishmania guyanensis, Leishmania lainsoni, Leishmania lindenbergi, Leishmania naiffi, Leishmania panamensis, Leishmania peruviana, Leishmania shawi, Leishmania utingensis, Endotrypanum colombiense, Endotrypanum equatorensis, Endotrypanum herreri, Endotrypanum monterogeii, Endotrypanum schaudinni, Novymonas esmeraldas, Porcisia deanei, Porcisia hertigi, Zelonia australiensis или Zelonia costaricensis.

[0265] В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в настоящем описании, являются пригодными для лечения кожного заболевания, состояния или нарушения, вызываемого вирусом. Вирусные патогены включают, но не ограничиваются ими, аденовирусы, вирус гриппа, вирус герпеса человека, авиариновирус, ВИЧ и коронавирусы. В некоторых вариантах осуществления вирусы представляют собой поксвирусы, которые вызывают контагиозный моллюск, или вирусы папилломы человека, которые вызывают бородавки.

[0266] В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в настоящем описании, являются пригодными для лечения кожного заболевания, состояния или нарушения, ассоциированного с бактериальной, грибковой или микробной инфекцией. В некоторых вариантах осуществления бактериальная, грибковая или микробная инфекция представляет собой отит среднего уха, инфекцию *Staphylococcus aureus*, инфекцию *Mycobacterium*, сальмонеллез, инфекцию *Chlamydia*, туберкулез, инфекцию *Porphyromonas*, гингивит или периодонтальное заболевание.

[0267] В некоторых вариантах осуществления композицию, описанную в настоящем описании, наносят на лицо индивидуума. В некоторых вариантах осуществления композицию, описанную в настоящем описании, наносят на тело индивидуума. В некоторых вариантах осуществления композицию, описанную в настоящем описании, наносят местным путем на голову, кожу черепа, лицо, уши, шею, грудь, спину, подгрудную область, руки, ноги, паховую область, опрелые области, кисти и/или ступни. В некоторых вариантах осуществления композиция покрывает (например, обеспечивает окклюзию) кожу, ассоциированную с заболеванием, состоянием или нарушением. В качестве неограничивающего примера, композиция покрывает очаг себорейного кератоза.

[0268] В некоторых вариантах осуществления композицию, описанную в настоящем описании, наносят на лицо индивидуума, тем самым осуществляя лечение себорейного кератоза на лице. В некоторых вариантах осуществления композицию, описанную в настоящем описании, наносят на тело индивидуума, тем самым осуществляя лечение

себорейного кератоза. В некоторых вариантах осуществления композицию, описанную в настоящем описании, наносят местным путем на одну или несколько областей, выбранных из головы, кожи черепа, лица, ушей, шей, груди, спины, подгрудинной области, рук, ног, паховой области, опрелых областей, кистей и/или ступней, тем самым осуществляя лечение себорейного кератоза в любой из этих областей.

[0269] В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание, состояние или нарушение, подлежащее уменьшению, облегчению, лечению или предупреждению, представляет собой себорейный кератоз. В некоторых вариантах осуществления композицию, описанную в настоящем описании, применяют в терапевтически эффективном количестве для достижения частичного или полного разрешения, регрессии или устранения по меньшей мере одного очага себорейного кератоза у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления композицию, описанную в настоящем описании, применяют в терапевтически эффективном количестве для достижения частичного разрешения по меньшей мере одного очага себорейного кератоза у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления композицию, описанную в настоящем описании, применяют в терапевтически эффективном количестве для достижения полного разрешения по меньшей мере одного очага себорейного кератоза у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления композицию, описанную в настоящем описании, применяют в терапевтически эффективном количестве для достижения регрессии по меньшей мере одного очага себорейного кератоза у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления композицию, описанную в настоящем описании, применяют в терапевтически эффективном количестве для достижения устранения по меньшей мере одного очага себорейного кератоза у индивидуума.

[0270] Композиции, описанные в настоящем описании, можно применять в качестве по меньшей мере однократной дозы, несколько раз в сутки, каждые сутки, несколько раз в неделю, еженедельно, несколько раз в месяц или ежемесячно. В некоторых вариантах осуществления композицию применяют два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления композицию применяют по меньшей мере два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления композицию применяют по меньшей мере два раза в месяц. В некоторых вариантах осуществления композицию применяют в течение 2, 3, 4 или пяти месяцев. В некоторых вариантах осуществления композицию применяют посредством прерывистого дозирования. В некоторых вариантах осуществления композицию применяют два раза в сутки в течение 2, 3, 4, 5 или 6 дней подряд с последующей паузой (например 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 дней) в лечении, после чего следует нанесение композиции два раза в сутки в течение 2, 3, 4, 5 или 6 дней подряд. В некоторых вариантах осуществления этот прерывистый курс применения повторяют 2, 3, 4, 5 или 6 раз. В некоторых вариантах осуществления этот прерывистый курс применения повторяют вплоть до 15 раз. В некоторых вариантах осуществления композицию применяют в прерывистом дозировании или применении. В некоторых вариантах осуществления композицию применяют один раз в сутки в течение 2, 3, 4, 5 или 6 дней подряд, после чего

следует пауза (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 дней) в лечении, после чего следует применение композиции один раз в сутки в течение 2, 3, 4, 5 или 6 дней подряд. В некоторых вариантах осуществления этот прерывистый курс применения повторяют 2, 3, 4, 5 или 6 раз. В некоторых вариантах осуществления этот прерывистый курс применения повторяют вплоть до 10, 11, 12, 13, 14 или 15 раз. В некоторых вариантах осуществления композицию, содержащую соединение (т.е. соединение 1) в количестве от 0,01% до 10% по массе, применяют в однократной дозе, несколько раз в сутки, ежедневно, несколько раз в неделю, еженедельно, два раза в неделю, несколько раз в месяц, ежемесячно, два раза в месяц или путем прерывистого применения. В некоторых вариантах осуществления композицию, содержащую соединение (т.е. соединение 1) в количестве от 0,01% до 5% по массе, применяют в однократной дозе, несколько раз в сутки, ежедневно, несколько раз в неделю, еженедельно, два раза в неделю, несколько раз в месяц, ежемесячно, два раза в месяц или путем прерывистого применения. В некоторых вариантах осуществления композицию, содержащую соединение (т.е. соединение 1) в количестве от 0,1% до 10% по массе, применяют в однократной дозе, несколько раз в сутки, ежедневно, несколько раз в неделю, еженедельно, два раза в неделю, несколько раз в месяц, ежемесячно, два раза в месяц или путем прерывистого применения. В некоторых вариантах осуществления композицию применяют в течение приблизительно 1, 2, 3, 4, 5 или 6 месяцев.

[0271] В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена с от приблизительно 0,01% до приблизительно 10%, приблизительно 0,01% или приблизительно 10% соединения 1 (например, соединение 1, таутомер 1Н, и/или соединение 1, таутомер 2Н) или его соли(ей). В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена с от приблизительно 0,01% до приблизительно 5%, приблизительно 0,01% или приблизительно 5% соединения 1 (например, соединение 1, таутомер 1Н, и/или соединение 1, таутомер 2Н) или его соли(ей). В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена с от приблизительно 0,1% до приблизительно 10%, приблизительно 0,1% или приблизительно 10% соединения 1 (например, соединение 1, таутомер 1Н, и/или соединение 1, таутомер 2Н) или его соли(ей). В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена с от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, приблизительно 0,1% или приблизительно 1% соединения 1 (например, соединение 1, таутомер 1Н, и/или соединение 1, таутомер 2Н) или его соли(ей). В некоторых случаях композицию применяют один или два раза в сутки. Например, композицию применяют два раза в сутки. В некоторых случаях композицию применяют в течение от приблизительно 2 недель до приблизительно 8 недель. В некоторых случаях композицию применяют в течение приблизительно 2 недель. В некоторых случаях композицию применяют в течение приблизительно 4 недель. В некоторых случаях композицию применяют посредством прерывистого курса применения, как описано в настоящем описании. В некоторых случаях композицию применяют при окклюзии.

[0272] В некоторых вариантах осуществления применяемая композиция имеет форму геля, мази, лосьона, пены или эмульсии.

[0273] В некоторых вариантах осуществления применяемая композиция является компонентом пластыря, тейпа, пленки, облатки или повязки.

[0274] В некоторых вариантах осуществления нуждающимся индивидуумом является человек.

НАБОРЫ

[0275] Также предусматриваются наборы для применения в способах лечения кожного заболевания, состояния или нарушения, где индивидуума, нуждающегося в этом, лечат композицией, как описано в настоящем описании, в тубе, гибкой алюминиевой тубе или тубе из слоистой пластмассы. Наборы могут включать композицию для местного применения, содержащую соединение (т.е. соединение 1), второе средство или композицию, и инструкции, в которых предоставлена информация для лица, осуществляющего уход за здоровьем, в отношении применения для лечения кожного заболевания, состояния или нарушения. Инструкции могут быть предоставлены в напечатанной форме или в форме электронного или цифрового носителя, такого как гибкий диск, CD или DVD, устройство для хранения данных, флэш-память, или в форме адреса на веб-сайте, где такие инструкции могут быть получены. Единичная доза соединения или местной композиции, описанной в настоящем описании, или второго средства или композиции, может включать такую дозировку, чтобы при применении у индивидуума мог поддерживаться терапевтически или профилактически эффективный уровень соединения или композиции для местного применения в области лечения индивидуума в течение по меньшей мере 1 дня.

[0276] В другом аспекте настоящее изобретение относится к набору, содержащему фармацевтическую композицию для местного применения в тубе, гибкой алюминиевой тубе или тубе из слоистой пластмассы, с инструкциями по применению.

[0277] В некоторых вариантах осуществления предусматривается подходящая упаковка. Как используют в рамках изобретения, "упаковка" включает твердый матрикс или материал, используемый в системе и способный содержать в фиксированных пределах соединение, описанное в настоящем описании, и/или второе средство, пригодное для введения индивидууму. Такие материалы включают стеклянные и пластмассовые (например, из полиэтилена, полипропилена и поликарбоната) бутылки, флаконы, бумажные, пластмассовые и многослойные оболочки из полимерной пленки, и т.п. Если используют способы стерилизации электронным пучком, упаковка должна иметь достаточно низкую плотность, чтобы позволить стерилизацию содержимого.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Получение композиций

[0278] Композиции для местного применения по настоящему изобретению могут быть получены по методике, описанной ниже. Условия реакции, стадии и реагенты, не указанные в методике ниже, будут понятны и известны специалистам в данной области.

[0279] Эксципиенты (т.е. C₂₋₆ спирт, органический растворитель и/или усилитель проникновения, антиоксидант, консервант и/или вода) распределяли аликвотами или

отвешивали в индивидуальные емкости для формирования смеси. К смеси добавляли соединение (т.е. соединение 1) до достижения желаемой концентрации. Затем добавляли гелеобразующее вещество (например, НРС) соответствующим образом. В некоторых из композиций, где использовали регулятор рН (например, лимонная кислота), рН полученной смеси корректировали водным раствором лимонной кислоты (например, 0,1 М, 0,5 М или 1 М раствор) до желаемого кажущегося значения рН (например, приблизительно от 5,5 до 6,5). В некоторых из композиций в конце использовали второе добавление воды (при наличии) для титрования композиции до 100% по массе. Затем конечную смесь хорошо перемешивали с получением композиции.

Пример 2: Различные композиции с/без соединения 1

[0280] Следующие композиции получали по следующей общей методике с использованием эксципиентов, приведенных в таблицах с 1 по 7.

Таблица 1: Различные композиции в гелях НРС

| Компоненты | Композиции (масс./масс.%) | | | |
|---------------------------------|---------------------------|----------------------|------------------------|-------------------------|
| | Пример 2А-0% (100 г) | Пример 2А-1% (100 г) | Пример 2А-0,1% (100 г) | Пример 2А-0,01% (300 г) |
| Соединение 1 | -- | 1,00 | 0,10 | 0,01 |
| Безводный спирт, 200 Proof, USP | 67,00 | 66,00 | 66,90 | 66,99 |
| Пропиленгликоль, USP | 30,00 | 30,00 | 30,00 | 30,00 |
| Klucel MF Pharm (НРС) | 3,00 | 3,00 | 3,00 | 3,00 |
| Общее количество | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

Таблица 2: Различные композиции в гелях Sepineo

| Компоненты | Композиции (масс./масс.%) | | |
|-------------------------------------|---------------------------|----------------------|------------------------|
| | Пример 2В-0% (100 г) | Пример 2В-1% (100 г) | Пример 2В-0,1% (100 г) |
| Соединение 1 | -- | 1,00 | 0,10 |
| Пропиленгликоль, USP | 68,00 | 67,00 | 67,90 |
| Стерильная вода для промывания, USP | 30,00 | 30,00 | 30,00 |
| Sepineo P600 | 2,00 | 2,00 | 2,00 |
| Общее количество | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

Таблица 3: Различные композиции в безводных гелях Sepineo

| Компоненты | Композиции (масс./масс.%) | | | |
|---------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| | Пример 2С-0% (100 г) | Пример 2С-1% (100 г) | Пример 2С- 0,1% (100 г) | Пример 2С- 0,01% (300 г) |
| Соединение 1 | -- | 1,00 | 0,10 | 0,01 |
| Безводный спирт, 200 Proof, USP | 30,00 | 30,00 | 30,00 | 30,00 |
| Пропиленгликоль, USP | 66,00 | 65,00 | 65,90 | 65,99 |
| Sepineo P600 | 4,00 | 4,00 | 4,00 | 4,00 |
| Общее количество | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

Таблица 4: Различные композиции, содержащие высокое количество Transcutol, в гелях НРС

| Компоненты | Композиции (масс./масс.%) | | |
|---|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| | Пример 2D-0% (300 г) | Пример 2D-1% (300 г) | Пример 2D- 0,1% (300 г) |
| Соединение 1 | -- | 1,00 | 0,10 |
| Спирт, 190 Proof, USP | 15,00 | 15,00 | 15,00 |
| Пропиленгликоль, USP | 15,00 | 15,00 | 15,00 |
| Стерильная вода для промывания, USP | 20,00 | 20,00 | 20,00 |
| Transcutol P (2-(2-этоксиэтокси)этанол) | 48,00 | 47,00 | 47,90 |
| Klucel MF Pharm (НРС) | 2,00 | 2,00 | 2,00 |
| Общее количество | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

Таблица 5: Различные композиции, содержащие низкое количество Transcutol, в гелях НРС

| Компоненты | Композиции (масс./масс.%) | | |
|---|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| | Пример 2E-0% (300 г) | Пример 2E-1% (300 г) | Пример 2E- 0,1% (300 г) |
| Соединение 1 | -- | 1,00 | 0,10 |
| ПЭГ200 | 20,00 | 20,00 | 20,00 |
| Спирт, 190 Proof, USP | 15,00 | 15,00 | 15,00 |
| Пропиленгликоль, USP | 15,00 | 15,00 | 15,00 |
| Стерильная вода для промывания, USP | 20,00 | 20,00 | 20,00 |
| Transcutol P (2-(2-этоксиэтокси)этанол) | 28,00 | 27,00 | 27,90 |

| Компоненты | Композиции (масс./масс.%) | | |
|-----------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| | Пример 2E-0% (300 г) | Пример 2E-1% (300 г) | Пример 2E- 0,1% (300 г) |
| Klucel MF Pharm (HPC) | 2,00 | 2,00 | 2,00 |
| Общее количество | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

Таблица 6: Различные композиции, содержащие ПЭГ, в мазях

| Компоненты | Композиции (масс./масс.%) | | |
|------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| | Пример 2F- 0% (300 г) | Пример 2F- 1% (300 г) | Пример 2F- 0,1% (300 г) |
| Соединение 1 | -- | 1,00 | 0,10 |
| ПЭГ200 | 39,00 | 39,00 | 39,00 |
| ПЭГ400, NF | 26,00 | 25,00 | 25,90 |
| Глицерин, USP | 5,00 | 5,00 | 5,00 |
| ПЭГ3350 | 30,00 | 30,00 | 30,00 |
| Общее количество | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

Таблица 7: Различные композиции, содержащие ПЭГ/Transcutol, в гелях HPC

| Компоненты | Композиции (масс./масс.%) | | |
|---|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| | Пример 2G-0% (300 г) | Пример 2G-1% (300 г) | Пример 2G- 0,1% (300 г) |
| Соединение 1 | -- | 1,00 | 0,10 |
| ПЭГ200 | 39,00 | 39,00 | 39,00 |
| ПЭГ400, NF | 21,00 | 21,00 | 21,00 |
| Transcutol P (2-(2-этоксиэтокси)этанол) | 38,00 | 37,00 | 37,90 |
| Klucel MF Pharm (HPC) | 2,00 | 2,00 | 2,00 |
| Общее количество | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

Пример 3: Испытание кожной переносимости в течение 14 дней на минипигах Gottingen

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

[0281] Целью этого испытания было определение локальной кожной переносимости четырех (4) композиций соединения 1 и соответствующих плацебо (гели Sepineo, приведенные в таблице 2, безводные гели Sepineo, приведенные в таблице 3, гели с высоким содержанием Transcutol, приведенные в таблице 4, или гели с низким содержанием

Transcutol, приведенные в таблице 5) после кожного применения один раз в сутки или раз в двое суток в течение 14 дней у минипигов Göttingen.

МАТЕРИАЛЫ И СПОСОБЫ

[0282] Тестируемые изделия и плацебо (гели Serpineo, приведенные в таблице 2, безводные гели Serpineo, приведенные в таблице 3, гели с высоким содержанием Transcutol, приведенные в таблице 4, или гели с низким содержанием Transcutol, приведенные в таблице 5) наносили на левый бок каждого животного один раз в сутки в течение 14 дней в ходе испытания путем кожного применения. Тестируемые изделия и плацебо наносили на правый бок каждого животного раз в двое суток, начиная на 2 сутки (2, 4, 6, 8, 10, 12 и 14 сутки), посредством кожного применения. Концентрации соединения 1 составляли 0,01% и 0,1% (первое животное/пол) или 0,1% и 1% (второе животное/пол), и их применяли в объеме дозы 0,5 мл/область. За день до нанесения первой дозы шерсть состригали со спины животного. При необходимости проводили повторную стрижку. Следили за тем, чтобы избегать обдирания кожи. Каждую область воздействия маркировали по углам нестираемым маркером. Тестируемые изделия и плацебо распределяли на индивидуальные области (6/область) размером 1,4×1,4, на поверхности спины путем осторожного размазывания стеклянной палочкой для перемешивания или соответствующего устройства (например, шпатель из нержавеющей стали). Тестируемые изделия и плацебо наносили равномерно в виде тонкой равномерной пленки из соответствующего дозируемого материала на областях тестирования. Окклюзию области не проводили.

[0283] Области наблюдали в отношении выраженных признаков раздражения (т.е. эритема и отек, очаг повреждения) и любых других признаков локального или системного эффекта и ранжировали по шкале 0-5, где 0 соответствовал "отсутствию эффекта". Клинические наблюдения, не связанные с наблюдениями области применения, при необходимости регистрировали в качестве наблюдений не по плану.

[0284] После дозы на 14 сутки (от 2 до 4 часов после применения дозы), всех животных умерщвляли для получения биоптатов кожи. Перед сбором область(и) дозирования осторожно промывали 10% мыльным раствором (например, средство для мытья посуды Dawn), после чего следовало ополаскивание тепловатой водой с использованием Wypall® или эквивалента. Для облегчения ополаскивания с использованием потока низкого давления тепловатой водопроводной воды использовали гибкую трубку; после чего проводили снятие липкой лентой для удаления какой-либо остаточной композиции перед проведением щипковой биопсии. Образцы полной толщины собирали из каждой области дозирования (включая области плацебо) и одной необработанной области на животное посредством кругообразного или эллиптического устройства для щипковой биопсии размером 5 мм или посредством иссечения с помощью лезвия скальпеля.

РЕЗУЛЬТАТЫ, ИНТЕРПРЕТАЦИИ И ЗАКЛЮЧЕНИЯ

[0285] Все композиции и плацебо в основном хорошо переносились после кожного применения один раз в сутки или один раз в двое суток в течение 14 дней. Все

тестируемые изделия и плацебо, как правило, хорошо переносились. Единственный случай раздражения возник у самца 1002. При дозировании каждые сутки присутствовала очень небольшая эритема на области 3 (пример 2D-1% таблицы 4) на 12-14 сутки и на области 6 (пример 2E-1% таблицы 5) на 4 и 7-14 сутки. Ни в один из моментов времени не присутствовал отек ни у одного из животных.

[0286] На **фиг.1А-фиг.1D** представлена локальная кожная переносимость четырех (4) композиций, включающих соединение 1 и соответствующие плацебо, после накожного применения один раз в сутки или раз в двое суток в течение 14 дней у минипигов Göttingen, измеренная с помощью показателей эритемы и отека. Четыре (4) композиции соответствуют следующим композициям, приведенным в таблицах 2-5:

| ID композиции на фиг.1А-фиг.1D | ID композиции в примере 2 |
|---------------------------------------|----------------------------------|
| ТА 1 (носитель) | Пример 2В-0% таблицы 2 |
| ТА 1 (0,1%) | Пример 2В-0,1% таблицы 2 |
| ТА 1 (1,0%) | Пример 2В-1% таблицы 2 |
| ТА 2 (носитель) | Пример 2С-0% таблицы 3 |
| ТА 2 (0,1%) | Пример 2С-0,1% таблицы 3 |
| ТА 2 (1,0%) | Пример 2С-1% таблицы 3 |
| ТА3 (носитель) | Пример 2D-0% таблицы 4 |
| ТА 3 (0,1%) | Пример 2D-0,1% таблицы 4 |
| ТА 3 (1,0%) | Пример 2D-1% таблицы 4 |
| ТА 4 (носитель) | Пример 2Е-0% таблицы 5 |
| ТА 4 (0,1%) | Пример 2Е-0,1% таблицы 5 |
| ТА 4 (1,0%) | Пример 2Е-1% таблицы 5 |

Пример 4: Дальнейшая оптимизация композиций с высоким содержанием Transcutol

[0287] Композиции таблицы 4, которые содержат приблизительно 47-48% Transcutol Р ((2-(2-этоксизтокси)этанол), далее исследовали после добавления антиоксидантов (например, бутилированный гидрокситолуол (ВНТ) и/или бутилированный гидроксианизол (ВНА), или пропилгаллат), консервантов (например, феноксиэтанол) и/или регулятора рН (например, водн. раствор лимонной кислоты). Таким образом, композиции представлены в таблице 8 и таблице 9.

Таблица 8: Композиции, включающие соединение 1

| Компоненты | Композиции (масс./масс.%) | | | |
|-----------------------|----------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | Пример 4-1а | Пример 4-2а | Пример 4-3а | Пример 4-4а |
| Соединение 1 | 1,06 | 1,06 | 1,06 | 1,06 |
| Спирт, 200 Proof, USP | 14,25 | 14,25 | 14,25 | 14,25 |
| Пропиленгликоль, USP | 15,00 | 15,00 | 15,00 | 15,00 |

| Компоненты | Композиции (масс./масс.%) | | | |
|--|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| | Пример 4-1а | Пример 4-2а | Пример 4-3а | Пример 4-4а |
| Стерильная вода для промывания, USP | 20,69 | 9,69 | 9,64 | 9,64 |
| Transcutol P (2-(2-этоксиэтокси)этанол) | 47,00 | 47,00 | 47,00 | 47,00 |
| Пропилгаллат | -- | -- | -- | 0,05 |
| ВНТ | -- | -- | 0,05 | -- |
| ВНА | -- | -- | -- | -- |
| Феноксизэтанол | -- | 1,00 | 1,00 | 1,00 |
| Водн. раствор лимонной кислоты (0,1 М/0,5 М/1 М) | -- | довести до рН приблизительно 6,5 | довести до рН приблизительно 5,5 | довести до рН приблизительно 6-6,5 |
| 2 ^o добавление воды | -- | Q.S. 100% | Q.S. 100% | Q.S. 100% |
| Klucel MF Pharm (HPC) | 2,00 | 2,00 | 2,00 | 2,00 |
| Общее количество | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |
| Компоненты | Композиции (масс./масс.%) | | | |
| | Пример 4-1а | Пример 4-6а | Пример 4-7а | Пример 4-8а |
| Соединение 1 | 1,06 | 1,06 | 1,06 | 1,06 |
| Спирт, 200 Proof, USP | 14,25 | 14,25 | 14,25 | 14,25 |
| Пропиленгликоль, USP | 15,00 | 15,00 | 15,00 | 15,00 |
| Стерильная вода для промывания, USP | 20,69 | 19,64 | 9,64 | 9,59 |
| Transcutol P (2-(2-этоксиэтокси)этанол) | 47,00 | 47,00 | 47,00 | 47,00 |
| Пропилгаллат | -- | -- | -- | -- |
| ВНТ | -- | 0,05 | 0,05 | 0,05 |
| ВНА | -- | -- | -- | 0,05 |
| Феноксизэтанол | -- | 1,00 | 1,00 | 1,00 |
| Водн. раствор | -- | -- | довести до рН | довести до рН |

| Компоненты | Композиции (масс./масс.%) | | | |
|------------------------------------|---------------------------|-------------|-------------------------|-------------------------|
| | Пример 4-1а | Пример 4-2а | Пример 4-3а | Пример 4-4а |
| лимонной кислоты (0,1 М/0,5 М/1 М) | | | приблизительно 6-6,5 | приблизительно 6-6,5 |
| 2 ^е добавление воды | -- | -- | Q.S. 100% | Q.S. 100% |
| Klucel MF Pharm (HPC) | 2,00 | 2,00 | 2,00 | 2,00 |
| Общее количество | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |

Таблица 9: Композиции без соединения 1 (плацебо)

| Компоненты | Композиции (масс./масс.%) | | | |
|--|---------------------------|--|--|--|
| | Пример 4-1b | Пример 4-2b | Пример 4-3b | Пример 4-4b |
| Спирт, 200 Proof, USP | 14,25 | 14,25 | 14,25 | 14,25 |
| Пропиленгликоль, USP | 15,00 | 15,00 | 15,00 | 15,00 |
| Стерильная вода для промывания, USP | 21,75 | 10,75 | 10,7 | 10,7 |
| Transcutol P (2-(2-этоксиэтокси)этанол) | 47,00 | 47,00 | 47,00 | 47,00 |
| Пропилгаллат | -- | -- | -- | 0,05 |
| ВНТ | -- | -- | 0,05 | -- |
| ВНА | -- | -- | -- | -- |
| Феноксизэтанол | -- | 1,00 | 1,00 | 1,00 |
| Водн. раствор лимонной кислоты (0,1 М/0,5 М/1 М) | -- | довести до pH приблизительно 6,5 | довести до pH приблизительно 5,5 | довести до pH приблизительно 6-6,5 |
| 2 ^е добавление воды | -- | Q.S. 100% | Q.S. 100% | Q.S. 100% |
| Klucel MF Pharm (HPC) | 2,00 | 2,00 | 2,00 | 2,00 |
| Общее количество | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |
| Компоненты | Композиции (масс./масс.%) | | | |
| | Пример 4-1b | Пример 4-6b | Пример 4-7b | Пример 4-8b |

| | | | | |
|--|--------|--------|------------------------------------|------------------------------------|
| Спирт, 200 Proof, USP | 14,25 | 14,25 | 14,25 | 14,25 |
| Пропиленгликоль, USP | 15,00 | 15,00 | 15,00 | 15,00 |
| Стерильная вода для промывания, USP | 21,75 | 20,70 | 10,70 | 10,65 |
| Transcutol P (2-(2-этоксиэтокси)этанол) | 47,00 | 47,00 | 47,00 | 47,00 |
| Пропилгаллат | -- | -- | -- | -- |
| ВНТ | -- | 0,05 | 0,05 | 0,05 |
| ВНА | -- | -- | -- | 0,05 |
| Феноксизэтанол | -- | 1,00 | 1,00 | 1,00 |
| Водн. раствор лимонной кислоты (0,1 М/0,5 М/1 М) | -- | -- | довести до рН приблизительно 6-6,5 | довести до рН приблизительно 6-6,5 |
| 2 ^o добавление воды | -- | -- | Q.S. 100% | Q.S. 100% |
| Klucel MF Pharm (НРС) | 2,00 | 2,00 | 2,00 | 2,00 |
| Общее количество | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |

Пример 5: Индукция апоптоза при себорейном кератозе

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

[0288] Неклиническую модель с экплантатом SK человека *ex vivo* использовали для тестирования композиции, включающей 1% соединения 1, в отношении индукции апоптоза в образцах SK. Целью этого исследования было изучение способности местно наносимого соединения подавлять жизнеспособность клеток при SK. Использование экплантатов человека позволяло анализ композиций и оценку эффекта лекарственного продукта на местное проникновение в среде, в высокой степени имитирующей клинические условия. Бритвенные биоптаты SK получали от пациентов, подвергшихся иссечению SK для клинических целей. Биоптаты размером 3-4 мм² заливали средой и агаром для экспериментирования. Выступающие поверхности образцов обрабатывали 2,5 микролитра (мкл) композиции, включавшей 1% соединения 1 (например, композиция примера 4-ба или примера 5-1%), только носителем или оставляли необработанными. Затем экплантаты инкубировали в течение 72 часов (ч) и фиксировали для окрашивания и гистологической оценки. Период 72 ч использовали в качестве конечного результата эффективности и относительный апоптоз оценивали посредством окрашивания TUNEL в конце эксперимента. Полученные изображения оценивали качественно путем визуального изучения, и они продемонстрировали заметно больший апоптоз в экплантатах, обработанных соединением 1, по сравнению с экплантатами, обработанными носителем или оставленными без обработки. Это неклиническое исследование экплантата было

разработано для обеспечения достоверности при применении 1% соединения 1 для лечения СК и, действительно, происходила индукция заметного повышения апоптоза при нанесении на эксплантаты СК.

МАТЕРИАЛЫ И СПОСОБЫ

[0289] Материалы, требуемые для культивирования тканей, включали RPMI 1640 (Thermo Fisher, 11875093), сыворотку человека (GeminiBio #100-110), амфотерицин В (Thermo Fisher, каталожный номер № 15290018), и пенициллин-стрептомицин (5000 Е/мл, Thermo Fisher, каталожный номер № 15140-122), агарозу (Sigma, CAS 9012-36-6) DMSO Sigma Aldrich (#D8418), 12-ячеечный планшет Transwell Permeable Supports (Corning 12 mm Transwell® with 3,0 µm Pore Polycarbonate Membrane Insert Sterile, каталожный номер № 3402).

[0290] В данном исследовании использовали композицию, включавшую соединение 1 и соответствующий носитель, как показано в таблице 10.

Таблица 10: композиции

| Компоненты | Композиции (масс./масс.%) | |
|---|---------------------------|-------------------|
| | Пример 5-1% | Пример 5-носитель |
| Соединение 1 | 1,06 | -- |
| Спирт, 200 Proof, USP | 14,25 | 14,25 |
| Пропиленгликоль, USP | 15,00 | 15,00 |
| Стерильная вода для промывания, USP | 19,64 | 19,64 |
| Transcutol P (2-(2-этоксиэтокси)этанол) | 47,00 | 47,00 |
| ВНТ | 0,05 | 0,05 |
| Феноксиэтанол | 1,00 | 1,00 |
| Klucel MF Pharm (HPC) | 2,00 | 2,00 |
| Общее количество | 100,00 | 100,00 |

[0291] Испытание *ex vivo* проводили для определения того, может ли соединение 1 в композиции, содержащей высокий уровень Transcutol (например, композиция примера 4-ба, описанная в примере 4, или композиция примера 5-1%), проникать в кожный очаг у человека, вызывая повышенный апоптоз при определении посредством анализа TUNEL. Биоптаты себорейного кератоза человека получали и сразу подготавливали для обработки лекарственным средством, как описано в разделе "Экспериментальная модель".

[0292] Всего пять образцов (5) себорейного кератоза получали от пациента согласно одобренному IRB протоколу с информированным согласием. Каждый собранный СК разделяли на фрагменты для применения в разных группах обработки. Проводили два разных эксперимента в разные моменты времени. В первом эксперименте получали два образца кератоза и каждый делили на два фрагмента. Срез каждого образца обрабатывали 1% соединением 1 и срез каждого образца обрабатывали носителем. Группы обработки

представляли собой: 1) 1% соединение 1 (N=2); и 2) носитель (N=2).

[0293] Во втором испытании получали три образца себорейного кератоза и разделяли на 3 фрагмента, каждый из которых обрабатывали либо 1% соединением 1, либо только носителем, или оставляли без обработки. Группы обработки представляли собой: 1) 1% соединение 1 (N=3); 2) носитель (N=3); и 3) без обработки (N=3). В обоих экспериментах либо 1% соединение 1 в композиции (пример 5-1%), либо носитель наносили местным путем на частично погруженные образцы ткани, которые имели размер приблизительно 3,5 мм². В частности, к образцам добавляли 2,5 микролитра (мкл) композиции примера 5-1% (содержащей 1% соединение 1), как описано выше, или к образцам добавляли 2,5 мкл носителя в качестве контроля. Во втором эксперименте дополнительные три фрагмента СК оставляли необработанными для сравнения. Лекарственный продукт или носитель добавляли к каждому образцу местным путем посредством распределения пипеткой на открытую площадь поверхности сразу после помещения на чашку. После инкубации в течение 72 часов при 37°C и 5% CO₂, образец фиксировали в течение 24 часов в 10% формалине, а затем переносили в 70% этанол для окрашивания TUNEL.

РЕЗУЛЬТАТЫ, ИНТЕРПРЕТАЦИЯ И ЗАКЛЮЧЕНИЯ

[0294] Все образцы себорейного кератоза (n=5), обработанные композицией примера 5-1% (включающей 1% соединение 1), продемонстрировали относительное повышение апоптоза при определении посредством окрашивания TUNEL по сравнению с носителем (n=5) и необработанными образцами (n=3). Один обработанный носителем образец также продемонстрировал повышенный апоптоз по сравнению с необработанным, однако остальные 4 образца, обработанные носителем, имели сходные уровни апоптоза по сравнению с необработанными контролями. На **фиг.2** представлены изображения анализа TUNEL эксплантатов.

[0295] Можно сделать заключение, что одно местное применение *ex vivo* композиции (например, приблизительно 5-1%) может приводить к повышенному апоптозу кератиноцитов при себорейном кератозе через 72 часа после применения.

Пример 6: Кратковременная стабильность композиций примера 4

[0296] Композиции таблицы 8 и таблицы 9 подвергали кратковременному исследованию физико-химической стабильности после хранения в течение вплоть до 8 недель при 25°C и 40°C. Оцениваемые параметры представляли собой содержание и чистоту соединения (т.е. соединение 1), кажущееся значение pH, данные макроскопического исследования и данные микроскопического исследования.

Содержание и чистота соединения

[0297] Содержание и чистота соединения 1 в композициях после хранения вплоть до 8 недель детально представлены в таблице 11 и таблице 12, соответственно (примечание: только композиции примера 4-1а и примера 4-6а далее продолжили исследовать до t=8 недель).

[0298] Процентное извлечение (%) сравнивает ответ пика лекарственного средства со стандартом с известной концентрацией, в то время как процентная чистота пика (%)

площадь) сравнивает площадь пика лекарственного средства с суммой площадей всех пиков на хроматограмме. Изменение чистоты (%) соединения 1 в композициях после тестирования стабильности в течение вплоть до 8 недель относительно $t=0$ детально представлено в таблице 13.

Таблица 11: Содержание соединения 1 в момент времени $t=0$ и в испытании стабильности

| ID композиции | Содержание (масс./масс.%) | | |
|---|---|---------------------------|------------------------|
| | t=0 | t=2 недели | |
| | | 25°C | 40°C |
| Пример 4-1a (без антиоксиданта/консерванта) | 100,38 (99,14 -101,66) | 97,15 (95,66-97,99) | 97,98 (97,71-98,48) |
| Пример 4-2a (феноксизтанол, pH 6,5) | 99,00 (98,09-100,34) | 96,96 (95,34-97,98) | 98,38 (97,12-99,34) |
| Пример 4-3a (ВНТ/феноксизтанол, pH 5,5) | 99,50 (99,23-99,97) | 96,37 (95,75-97,25) | 99,36 (98,98-99,94) |
| Пример 4-4a (пропилгаллат/феноксизтанол, pH 6-6,5) | 99,15 (98,31-99,84) | 95,74 (92,58-97,72) | 97,99 (97,40-98,99) |
| Пример 4a-6a (с ВНТ/феноксизтанолом) | 100,31 (99,41-100,99) | 95,29 (92,50-99,10) | 98,84 (97,60-99,77) |
| Пример 4a-7a (с ВНТ/феноксизтанол, pH 6-6,5) | 99,90 (99,44-100,32) | 96,04 (95,30-97,41) | 95,49 (95,00-95,88) |
| Пример 4a-8 ^a (ВНТ/ВНА/феноксизтанол, pH 6-6,5) | 99,39 (99,03-99,94) | 95,67 (93,20-97,35) | 96,46 (96,05-96,91) |
| Композиция ID | Содержание (масс./масс.%) в момент времени t=4 недели | | |
| | 2-8°C | 25°C | 40°C |
| Пример 4-1a (без антиоксиданта/консерванта) | 99,56 (98,60 -100,44) | 100,69 (100,52-100,80) | 99,16 (98,97-99,36) |
| Пример 4-2a (феноксизтанол, pH 6,5) | 99,26 (98,32 -100,26) | 98,66 (98,48-98,85) | 97,08 (96,49-97,66) |
| Пример 4-3a (ВНТ/феноксизтанол, pH 5,5) | 99,10 (98,31 -100,01) | 99,69 (99,24-100,49) | 98,08 (97,05-99,26) |
| Пример 4-4a | 94,25 | 100,15 | 96,67 |

| | | | |
|---|--|--------------------------|------------------------|
| (пропилгаллат/феноксиэтанол, рН 6-6,5) | (92,62-95,44) | (99,65-101,04) | (95,83-97,14) |
| Пример 4а-6а (с ВНТ/феноксиэтанолом) | 97,63 (95,77-99,33) | 100,09 (99,62-100,66) | 95,91 (90,97-99,00) |
| Пример 4а-7а (с ВНТ/феноксиэтанолом, рН 6-6,5) | 96,53 (95,06-98,75) | 97,28 (92,82-99,60) | 96,32 (95,98-96,52) |
| Пример 4а-8 ^а (ВНТ/ВНА/феноксиэтанол, рН 6-6,5) | 98,96 (98,11-100,07) | 99,66 (99,57-99,83) | 97,31 (96,91-97,72) |
| Композиция ID | Содержание (масс./масс.%) в момент времени t=8 недель | | |
| | 2-8°C | 25°C | 40°C |
| Пример 4-1а (без антиоксиданта/консерванта) | 95,41 (94,28 -97,37) | 95,93 (95,52-96,56) | 96,79 (95,88-97,47) |
| Пример 4а-6а (с ВНТ/феноксиэтанолом) | 96,02 (94,98-97,47) | 95,51 (94,36-96,63) | 95,76 (95,22-96,36) |

Таблица 12: чистота соединения 1 в момент времени t=0 и в испытании стабильности

| ID композиции | Чистота (площадь, %) | | |
|---|--------------------------------------|-------------------|-------------|
| | t=0 | t=2 недели | |
| | | 25°C | 40°C |
| Пример 4-1а (без антиоксиданта/консерванта) | 97,64 | 97,73 | 97,51 |
| Пример 4-2а (феноксиэтанол, рН 6,5) | 97,92 | 97,65 | 96,72 |
| Пример 4-3а (ВНТ/феноксиэтанол, рН 5,5) | 97,91 | 97,62 | 96,88 |
| Пример 4-4а (пропилгаллат/феноксиэтанол, рН 6-6,5) | 97,98 | 97,64 | 96,91 |
| Пример 4а-6а (с ВНТ/феноксиэтанолом) | 97,95 | 97,51 | 97,36 |
| Пример 4а-7а (с ВНТ/феноксиэтанолом, рН 6-6,5) | 97,98 | 97,58 | 96,87 |
| Пример 4а-8а (ВНТ/ВНА/феноксиэтанол, рН 6-6,5) | 97,84 | 97,59 | 96,75 |
| ID композиции | Чистота (площадь, %) в момент | | |

| ID композиции | Чистота (площадь, %) | | |
|---|--|------------|-------|
| | t=0 | t=2 недели | |
| | | 25°C | 40°C |
| | времени t=4 недели | | |
| | 2-8°C | 25°C | 40°C |
| Пример 4-1а (без антиоксиданта/консерванта) | 97,40 | 97,29 | 96,76 |
| Пример 4-2а (феноксиэтанол, рН 6,5) | 97,57 | 95,34 | 94,78 |
| Пример 4-3а (ВНТ/феноксиэтанол, рН 5,5) | 97,63 | 95,41 | 94,77 |
| Пример 4-4а (пропилгаллат/феноксиэтанол, рН 6-6,5) | 97,68 | 97,45 | 93,85 |
| Пример 4а-6а (с ВНТ/феноксиэтано́лом) | 97,59 | 97,50 | 97,08 |
| Пример 4а-7а (с ВНТ/феноксиэтано́лом, рН 6-6,5) | 97,60 | 95,34 | 94,87 |
| Пример 4а-8а (ВНТ/ВНА/феноксиэтанол, рН 6-6,5) | 97,66 | 97,48 | 94,26 |
| Композиция ID | Чистота (площадь, %) в момент времени t=8 недель | | |
| | 2-8°C | 25°C | 40°C |
| Пример 4-1а (с антиоксидантом/консервантом) | 97,34 | 96,93 | 96,24 |
| Пример 4а-6а (с ВНТ/феноксиэтано́лом) | 97,76 | 97,35 | 96,87 |

Таблица 13: Изменение чистоты соединения 1 в испытании стабильности от t=0

| ID композиции | Чистота (площадь, %) в момент времени t=0 | Изменение чистоты (площадь, %) | |
|--|---|--------------------------------|------|
| | | t=2 недели | |
| | | 25°C | 40°C |
| Пример 4-1а (без антиоксиданта/консерванта) | 97,64 | -0,09 | 0,18 |
| Пример 4-2а | 97,92 | 0,27 | 1,2 |

| | | | |
|---|---|-------------|-------------|
| (феноксизтанол, рН 6,5) | | | |
| Пример 4-3а (ВНТ/феноксизтанол, рН 5,5) | 97,91 | 0,29 | 1,03 |
| Пример 4-4а (пропилгаллат/феноксизтанол, рН 6-6,5) | 97,98 | 0,34 | 1,07 |
| Пример 4а-6а (с ВНТ/феноксизтанолом) | 97,95 | 0,44 | 0,59 |
| Пример 4а-7а (с ВНТ/феноксизтанолом, рН 6-6,5) | 97,98 | 0,40 | 1,11 |
| Пример 4а-8а (ВНТ/ВНА/феноксизтанол, рН 6-6,5) | 97,84 | 0,25 | 1,09 |
| ID композиции | Изменение чистоты (площадь, %) в момент времени t=4 недели | | |
| | 2-8°C | 25°C | 40°C |
| Пример 4-1а (без антиоксиданта/консерванта) | 0,24 | 0,40 | 0,88 |
| Пример 4-2а (феноксизтанол, рН 6,5) | 0,35 | 2,58 | 3,14 |
| Пример 4-3а (ВНТ/феноксизтанол, рН 5,5) | 0,28 | 2,50 | 3,14 |
| Пример 4-4а (пропилгаллат/феноксизтанол, рН 6-6,5) | 0,30 | 0,53 | 4,13 |
| Пример 4а-6а (с ВНТ/феноксизтанолом) | 0,36 | 0,45 | 0,87 |
| Пример 4а-7а (с ВНТ/феноксизтанолом, рН 6-6,5) | 0,38 | 2,64 | 3,11 |
| Пример 4а-8а (ВНТ/ВНА/феноксизтанол, рН 6-6,5) | 0,18 | 0,36 | 3,58 |
| Композиция ID | Изменение чистоты (площадь, %) в момент времени t=8 недель | | |
| | 2-8°C | 25°C | 40°C |
| Пример 4-1а | -0,30 | 0,71 | -1,40 |

| | | | |
|---|-------|-------|-------|
| (без антиоксиданта/консерванта) | | | |
| Пример 4а-6а (с ВНТ/феноксизтанолом) | -0,19 | -0,60 | -1,08 |

[0299] Содержание соединения 1 во всех семи водных гелях находилось в пределах величины 95-105% от момента времени $t=0$ до 2 недель. Однако после хранения в течение 4 недель происходило снижение извлечения лекарственного средства на вплоть до 5% в композиции примера 4-4а (94,25% в момент времени $t=4$ недели, 2-8°C) и примера 4-6а (95,91% в момент времени $t=4$ недели, 40°C). В момент времени $t=0$ чистота соединения 1 во всех семи водных гелях составляла >97% площади. После хранения в течение 4 недель чистота лекарственного средства в композициях снижалась приблизительно на 0,36-2,64% площади при 25°C и 0,88-4,13% площади при 40°C. Снижение чистоты лекарственного средства было более низким (0,18-0,38% площади) в композициях, хранившихся при 2-8°C. Относительная чистота соединения 1 во всех семи водных гелях поддерживалась на уровне >95% в течение вплоть до 4 недель как при 25°C, так и при 40°C. Композиции примера 4-4а (без консерванта, антиоксиданта и регулятора pH) и примера 4-6а (на основе композиции примера 4-4а с ВНТ) были стабильными в течение вплоть до 8 недель как при 25°C (снижение чистоты < 1% площади), так и при 40°C (снижение чистоты <1,5% площади). Оказалось, что добавление антиоксиданта и консерванта (без коррекции pH) дополнительно стабилизирует композицию (см. пример 4-6а).

Кажущееся значение pH

[0300] Кажущееся значение pH композиций с соединением 1 или без него в моменты времени $t=0$ и 4 недели (2-8°C, 25°C и 40°C) представлено в таблице 14.

Таблица 14: Кажущееся значение pH композиций в испытании стабильности

| ID композиции | кажущееся значение pH | | | | | |
|--|-----------------------|------------|------|------------|------|------|
| | t=0 | t=2 недели | | t=4 недели | | |
| | | 25°C | 40°C | 2-8°C | 25°C | 40°C |
| Пример 4-1а (без антиоксиданта/консерванта) | 9,13 | 9,23 | 9,25 | 9,21 | 9,15 | 9,11 |
| Пример 4-1b (носитель) | 8,11 | 7,7 | 7,34 | 8,09 | 7,26 | 7,51 |
| Пример 4-2а (феноксизтанол, pH 6,5) | 6,53 | 6,65 | 6,61 | 6,56 | 6,51 | 6,49 |
| Пример 4-2b (носитель) | 6,70 | 6,77 | 6,79 | 6,86 | 6,94 | 6,64 |
| Пример 4-3а (ВНТ/феноксизтанол, pH 5,5) | 5,43 | 5,53 | 5,58 | 5,52 | 5,54 | 5,48 |
| Пример 4-3b (носитель) | 5,92 | 6,01 | 5,98 | 6,01 | 6,04 | 5,98 |
| Пример 4-4а (пропилгаллат/феноксизтанол, pH 6-) | 6,37 | 6,33 | 6,4 | 6,37 | 6,31 | 6,3 |

| ID композиции | кажущееся значение рН | | | | | |
|---|-----------------------|------------|------|------------|------|------|
| | t=0 | t=2 недели | | t=4 недели | | |
| | | 25°C | 40°C | 2-8°C | 25°C | 40°C |
| 6,5) | | | | | | |
| Пример 4-4b (носитель) | 6,27 | 6,59 | 6,44 | 6,01 | 6,04 | 5,98 |
| Пример 4а-6а (с ВНТ/феноксизтанолом) | 9,42 | 9,21 | 9,13 | 8,94 | 8,82 | 8,78 |
| Пример 4-6b (носитель) | 7,83 | 7,87 | 7,6 | 6,49 | 6,46 | 6,26 |
| Пример 4а-7а (с ВНТ/феноксизтанолом, рН 6-6,5) | 6,50 | 6,45 | 6,47 | 6,39 | 6,40 | 6,37 |
| Пример 4-7b (носитель) | 6,82 | 6,89 | 6,76 | 8,27 | 8,06 | 7,67 |
| Пример 4а-8а (ВНТ/ВНА/феноксизтанол, рН 6-6,5) | 6,37 | 6,33 | 6,35 | 6,29 | 6,25 | 6,16 |
| Пример 4-8b (носитель) | 6,55 | 6,65 | 6,54 | 6,52 | 6,54 | 6,52 |

[0301] В момент времени $t=0$ кажущееся значение рН композиций с регулятором рН находилось в диапазоне 5,94-7,67 без заметного ($\pm > 1$ единица рН) отличия рН между плацебо и соответствующими композициями активного вещества. После хранения в течение 4 недель значения рН находились в диапазоне 5,52-6,86 (2-8°C), 5,54-8,06 (25°C) и 5,48-7,67 (40°C), что соответствует величинам рН в момент времени $t=0$. Значение рН композиций геля, которые не подвергали коррекции рН, оставалось на уровне приблизительно рН 9: композиция примера 4-1а (активное вещество) (9,13 в момент времени $t=0$, 9,21 в момент времени $t=4$ недели, 2-8°C, 9,15 в момент времени $t=4$ недели, 25°C, и 9,11 в момент времени $t=4$ недели, 40°C); и композиция примера 4-6а (активное вещество) (9,42 в момент времени $t=0$, 8,94 в момент времени $t=4$ недели, 2-8°C, 8,82 в момент времени $t=4$ недели, 25°C, и 8,79 в момент времени $t=4$ недели, 40°C).

Данные макроскопических наблюдений

[0302] Макроскопическую картину и макроскопические изображения против светлого и темного фона оценивали для всех семи композиций, включая соединение 1 и соответствующие носители.

[0303] В момент времени $t=0$ все композиции (как активного вещества, так и носителей) были прозрачными, имели среднюю вязкость и равномерное нанесение. Композиции плацебо выглядели бесцветными, в то время как композиции активного вещества имели светло-бежевый цвет. Отсутствовали заметные изменения композиций при хранении в течение $t=4$ недель при 2-8°C, 25°C и 40°C за исключением небольшого обесцвечивания, наблюдаемого в композиции примера 4-4b (носитель) в момент времени $t=4$ недели (40°C), где в композиции присутствовал пропилгаллат.

Данные микроскопических наблюдений

[0304] Микроскопическую картину и микроскопические изображения

(неполяризованный и поляризованный свет) оценивали для всех семи композиций, включавших соединение 1 и соответствующие носители.

[0305] Отсутствовали признаки частиц лекарственного вещества во всех из композиций (как активного вещества, так и носителей) на протяжении эксперимента (t=0-4 недели, 2-8°C, 25°C и 40°C). Хотя большинство исследованных композиций были свободными от частиц эксципиентов, в моменты времени t=0 и 2 недели частицы эксципиента наблюдали в трех композициях плацебо (пример 4-4b, пример 4-7b и пример 4-8b) и примера 4-8a (активное вещество). В момент времени t=4 недели частицы эксципиента наблюдали в композициях примера 4-1a (активное вещество) (40°C), примера 4-1b (носитель) (25°C), примера 4-2a (активное вещество) и примера 4-2b (носитель) (2-8°C), примера 4-4a (активное вещество) (40°C) и примера 4-7a (активное вещество) (t=2 недели и 4 недели, 25 и 40°C). Следует отметить, что морфология частиц не была стабильной в разные моменты времени и потенциально могла быть результатом негидратированного гелеобразующего вещества (НРС), что указывает на то, что для гелеобразующего вещества может потребоваться более длительное время гидратации, которое далее оптимизировали в ходе процесса разработки.

[0306] Было выявлено, что композиции примера 4-6a (активное вещество) и примера 4-6b (носитель) были свободными от частиц как лекарственного вещества, так эксципиентов, на протяжении экспериментов (t=0-4 недели, 2-8°C, 25°C и 40°C).

Вязкость

[0307] Мониторинг вязкости композиции примера 4-4a (1,00 масс./масс.% соединения 1) (в качестве композиции примера 6-4a-1%), той же композиции (0,10 масс./масс.% соединения 1) (в качестве композиции примера 6-4a-0,1%) и композиции примера 4-4b (носитель) (в качестве композиции примера 6-4b) проводили в течение периода 3 месяцев, как показано в таблице 15.

Таблица 15: Вязкость композиций в испытании стабильности

| Композиция | Упаковка | Кажущаяся вязкость (сПз) | | | | |
|------------------|----------|--------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | | t=0 | t=1 месяц | | t=3 месяца | |
| | | | 25°C/60% RH | 40°C/75% RH | 25°C/60% RH | 40°C/75% RH |
| Пример 6-4a-1% | Флаконт | 20,240 | 20,320 | 21,360 | 26,280 | 25,440 |
| | Туба | | 20,720 | 20,720 | 26,080 | 27,760 |
| Пример 6-4a-0,1% | Флаконт | 21,880 | 20,880 | 20,080 | 24,480 | 25,320 |
| | Туба | | 22,560 | 20,280 | 24,840 | 25,320 |
| Пример 6-4b | Флаконт | 20,160 | 21,240 | 20,000 | 21,680 | 25,800 |
| | Туба | | 21,800 | 21,040 | 23,320 | 25,920 |

Пример 7: Демонстрация у человека местного применения для лечения себорейного кератоза

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

[0308] Вселяющие надежду испытания *in vitro* и с эксплантатами побудили к дальнейшему исследованию пользы композиции примера 5 - соединение 1 в клинических испытаниях у человека для лечения SK. Это исследование является первым открытым испытанием у человека с адаптивным планом для изучения безопасности и эффективности композиции примера 5 - соединение 1 в концентрации 1,0% или 0,1% в геле для местного нанесения с эксципиентами у пациентов с себорейным кератозом (SK).

СПОСОБЫ

[0309] В исследование было включено вплоть до 35 индивидуумов с 4 целевыми очагами SK (SKTS) у каждого, в шести когортах с разными режимами лечения. Длительность участия индивидуумов составляла приблизительно 12-16 недель.

[0310] Все 3 завершивших участие когорты имели SK на туловище, которые обрабатывали композицией примера 5 - соединение 1: в когорте 1 проводили лечение посредством дозирования 1,0% два раза в сутки (BID) в течение 14 дней; в когорте 2 проводили лечение 1,0% BID в течение 28 дней; и в когорте 3 проводили лечение 1,0% прерывистым способом BID 4 дня применения/4 дня без применения в течение 28 дней. За всеми индивидуумами наблюдали в течение минимум 4 недели после последней дозы, и в этот момент времени все четырех очага SKTL оценивали с использованием шкалы PLA. В первичный и вторичный анализ было включено сорок три очага повреждения. Как определено в протоколе, 17 очагов повреждения были исключены; 3 были подвергнуты биопсии в качестве неотвечающих очагов SK без наблюдения после лечения в течение 4 недель, и 14 были гистологически подтверждены как не являющиеся SK (6 невусов, 4 веррукозный кератоз и 4 лентиго).

[0311] Первичные и вторичные показатели эффективности были основаны на оценке PLA, 4-балльной шкале, где 3 указывает на толщину SK > 1 мм, 2 указывает на толщину SK < 1 мм, 1 соответствует практически чистой области, но с остаточными изменениями, указывающими на SK, и 0 указывает на отсутствие оставшихся видимых поверхностных изменений.

РЕЗУЛЬТАТЫ, ИНТЕРПРЕТАЦИИ И ЗАКЛЮЧЕНИЯ

[0312] Все три когорты в комбинации показали, что 81% очагов имели улучшение показателя Оценки очага повреждения врачом (PLA) по меньшей мере на 1 балл, 74% очагов повреждения SK были чистыми (PLA 0) или практически чистыми (PLA 1), и 44% очагов повреждения были полностью чистыми (PLA 0). Испытание продемонстрировало раннюю эффективность с точки зрения ответа на дозу, в то время как при режимах лечения в течение 28 дней когорты 2 и 3 продемонстрировали наиболее высокий процент улучшений SKTL: 100% SKTL с улучшением PLA по меньшей мере на один, 79% и 100% чистых или практически чистых, и 57% и 46% полностью чистых, соответственно. Лечение хорошо переносилось без серьезных неблагоприятных явлений или неблагоприятных явлений и только со слабым (16,7%) или умеренным (3,3%) раздражением в небольшом проценте очагов повреждения.

Таблица 16. Результаты для первых трех когорт, которые лечили композицией примера 5 - соединение 1

| | Когорта 1 | Когорта 2 | Когорта 3 | Все когорты |
|--|---------------------------------------|---------------------------------------|---|--|
| | (5 пациентов с BID 14 дней) | (5 пациентов с BID 28 дней) | (4 с прерывистым применением 4 днями применения/4 днями без применения в течение 28 дней) | (n=14) |
| PLA 0: Очаги SK чистые | 31% (5/16) <i>PI 14-56%</i> | 57% (8/14) <i>PI 32-79%</i> | 46% (6/13) <i>PI 23-71%</i> | 44% (19/43) <i>PI 30-59%</i> |
| Очаги SK чистые или практически чистые и улучшение PLA по меньшей мере на 2 балла | 31% (5/16) | 57% (8/14) | 54% (7/13) | 47% (20/43) |
| PLA 0 или 1: Очаги SK чистые или практически чистые | 50% (8/16) | 79% (11/14) | 100% (13/13) | 74% (32/43) |
| Первичный результат: Очаги SK с улучшением PLA по меньшей мере на 1 балл | 50% (8/16) | 100% (14/14) | 100% (13/13) | 81% (35/43) |

Примечание: PI=индекс вероятности

Таблица 17а. Количество и процент очагов с улучшением по меньшей мере на 1 балл показателей PLA от исходного уровня до 4 недель после лечения.

| | Количество очагов с улучшением по меньшей мере на 1 балл от исходного уровня до 4 недели | Общее количество очагов | Процент очагов с улучшением по меньшей мере на 1 балл от исходного уровня до 4 недели | Байесовский 95% прогностический интервал |
|--|--|-------------------------|---|--|
| Все 3 когорты | 34 | 43 | 79% | 65% - 89% |
| Когорта 1 (28 дозы в течение 14 дней) | 8 | 16 | 50% | 28% - 72% |
| Когорта 2 (56 доз в течение 28 дней) | 13 | 14 | 93% | 68% - 98% |
| Когорта 3 (32 дозы в течение 4 курсов на протяжении 28 дней) | 13 | 13 | 100% | 77% - 100% |

Таблица 17б. Количество и процент очагов с улучшением показателей PLA по меньшей мере на 1 балл к последнему посещению.

| | Количество очагов с улучшением по меньшей мере на 1 балл от исходного уровня до последнего визита | Общее количество очагов при наблюдении в ходе последнего визита | Процент очагов с улучшением по меньшей мере на 1 балл от исходного уровня до последнего визита | Байесовский 95% прогностический интервал |
|--|---|---|--|--|
| Все 3 когорты | 35 | 43 | 81% | 67% - 90% |
| Когорта 1 (28 дозы в течение 14 дней) | 8 | 16 | 50% | 28% - 72% |
| Когорта 2 (56 доз в течение 28 дней) | 14 | 14 | 100% | 78% - 100% |
| Когорта 3 (32 дозы в течение 4 курсов на протяжении 28 дней) | 13 | 13 | 100% | 77% - 100% |

Таблица 17с. Количество и процент очагов с улучшением показателей PLA по меньшей мере на 1 балл к окончанию испытания

| | Количество очагов с улучшением по меньшей мере на 1 балл от исходного уровня до окончания испытания | Общее количество очагов повреждения при наблюдении при окончании испытания | Процент очагов с улучшением по меньшей мере на 1 балл от исходного уровня до окончания испытания | Байесовский 95% прогностический интервал |
|--|---|--|--|--|
| Все 3 когорты | 30 | 30 | 100% | 89% - 100% |
| Когорта 1 (28 дозы в течение 14 дней) | 6 | 6 | 100% | 59% - 100% |
| Когорта 2 (56 доз в течение 28 дней) | 11 | 11 | 100% | 74% - 100% |
| Когорта 3 (32 дозы в течение 4 курсов на протяжении 28 дней) | 13 | 13 | 100% | 77% - 100% |

Таблица 18а. Количество и процент очагов, которые являются чистыми (0) или практически чистыми (1) через 4 недели после лечения

| | Количество очагов, которые являются чистыми (0) или практически чистыми (1) на 4 неделе | Общее количество очагов повреждения | Процент очагов повреждения, которые являются чистыми (0) или практически чистыми (1) на 4 неделе | Байесовский 95% прогностический интервал |
|---------------|---|-------------------------------------|--|--|
| Все 3 когорты | 31 | 43 | 71% | 57% - 83% |
| Когорта 1 | 8 | 16 | 50% | 28% - 72% |
| Когорта 2 | 10 | 14 | 71% | 45% - 88% |
| Когорта 3 | 13 | 13 | 100% | 77% - 100% |

Таблица 18b. Количество и процент очагов, которые являются чистыми (0) или практически чистыми (1) через 4 недели после лечения и имеют улучшение по меньшей мере на 2 балла от исходного уровня

| | Количество очагов, которые являются чистыми (0) или практически чистыми (1) на 4 неделе и имеют улучшение по меньшей мере на 2 балла от исходного уровня | Общее количество очагов повреждения | Процент очагов повреждения, которые являются чистыми (0) или практически чистыми (1) на 4 неделе и имеют улучшение от исходного уровня по меньшей мере на 2 балла | Байесовский 95% прогностический интервал |
|---------------|--|-------------------------------------|---|--|
| Все 3 когорты | 13 | 43 | 30% | 19% - 45% |
| Когорта 1 | 1 | 16 | 6% | 1% - 29% |
| Когорта 2 | 6 | 14 | 43% | 21% - 68% |
| Когорта 3 | 6 | 13 | 46% | 19% - 45% |

Таблица 18с. Количество и процент очагов повреждения, которые являются чистыми (0) через 4 недели после лечения.

| | Количество очагов, которые являются чистыми (0) на 4 неделе | Общее количество очагов повреждения | Процент очагов повреждения, которые являются чистыми (0) на 4 неделе | Байесовский 95% прогностический интервал |
|---------------|---|-------------------------------------|--|--|
| Все 3 когорты | 11 | 43 | 27% | 16% - 42% |
| Когорта 1 | 1 | 16 | 6% | 1% - 29% |
| Когорта 2 | 6 | 14 | 43% | 21% - 68% |
| Когорта 3 | 4 | 13 | 31% | 13% - 58% |

Таблица 18d. Количество и процент очагов повреждения, которые являются чистыми (0) или практически чистыми (1) при последнем визите

| | Количество очагов повреждения, которые являются чистыми (0) или практически чистыми (1) при последнем посещении | Общее количество очагов повреждения | Процент очагов повреждения, которые являются чистыми (0) или практически чистыми (1) при последнем посещении | Байесовский 95% прогностический интервал |
|---------------|---|-------------------------------------|--|--|
| Все 3 когорты | 32 | 43 | 74% | 60% - 85% |
| Когорта 1 | 8 | 16 | 50% | 28% - 72% |
| Когорта 2 | 11 | 14 | 79% | 52% - 92% |
| Когорта 3 | 13 | 13 | 100% | 77% - 100% |

Таблица 18e. Количество и процент очагов повреждения, которые являются чистыми (0) или практически чистыми (1) при последнем визите и имеют улучшение от исходного уровня по меньшей мере на 2 балла

| | Количество очагов повреждения, которые являются чистыми (0) или практически чистыми (1) при последнем визите и имеют улучшение по меньшей мере на 2 балла от исходного уровня | Общее количество очагов повреждения | Процент очагов повреждения, которые являются чистыми (0) или практически чистыми (1) при последнем посещении и имеют улучшение от исходного уровня по меньшей мере на 2 балла | Байесовский 95% прогностический интервал |
|---------------|---|-------------------------------------|---|--|
| Все 3 когорты | 20 | 43 | 47% | 32% - 61% |
| Когорта 1 | 5 | 16 | 31% | 14% - 56% |
| Когорта 2 | 8 | 14 | 57% | 32% - 79% |
| Когорта 3 | 7 | 13 | 54% | 29% - 77% |

Таблица 18f. Количество и процент очагов повреждения, которые являются чистыми (0) при последнем посещении

| | Количество очагов повреждения, которые являются чистыми (0) при последнем визите | Общее количество очагов повреждения | Процент очагов повреждения, которые являются чистыми (0) при последнем визите | Байесовский 95% прогностический интервал |
|---------------|--|-------------------------------------|---|--|
| Все 3 когорты | 19 | 43 | 44% | 30% - 59% |
| Когорта 1 | 5 | 16 | 31% | 14% - 56% |
| Когорта 2 | 8 | 14 | 57% | 32% - 79% |
| Когорта 3 | 6 | 13 | 46% | 23% - 71% |

Таблица 18g. Количество и процент очагов повреждения, которые являются чистыми (0) или практически чистыми (1) в конце испытания

| | Количество очагов повреждения, которые являются чистыми (0) или практически чистыми (1) в конце испытания | Общее количество очагов повреждения при наблюдении в конце испытания | Процент очагов повреждения, которые являются чистыми (0) или практически чистыми (1) в конце испытания | Байесовский 95% прогностический интервал |
|---------------|---|--|--|--|
| Все 3 когорты | 30 | 30 | 100% | 89% - 100% |
| Когорта 1 | 6 | 6 | 100% | 59% - 100% |
| Когорта 2 | 11 | 11 | 100% | 74% - 100% |

| | | | | |
|-----------|----|----|------|------------|
| Когорта 3 | 13 | 13 | 100% | 77% - 100% |
|-----------|----|----|------|------------|

Таблица 18h. Количество и процент очагов повреждения, которые являются чистыми (0) или практически чистыми (1) и имеют улучшение от исходного уровня по меньшей мере на 2 балла в конце испытания

| | Количество очагов повреждения, которые являются чистыми (0) или практически чистыми (1) в конце испытания и имеют улучшение от исходного уровня по меньшей мере на 2 балла | Общее количество очагов повреждения при наблюдении в конце испытания | Процент очагов повреждения, которые являются чистыми (0) или практически чистыми (1) в конце испытания и имеют улучшение от исходного уровня по меньшей мере на 2 балла | Байесовский 95% прогностический интервал |
|---------------|--|--|---|--|
| Все 3 когорты | 19 | 30 | 63% | 45% - 78% |
| Когорта 1 | 5 | 6 | 83% | 42% - 96% |
| Когорта 2 | 8 | 11 | 73% | 43% - 90% |
| Когорта 3 | 7 | 13 | 54% | 29% - 79% |

Таблица 18i. Количество и процент очагов повреждения, которые являются чистыми (0) в конце испытания

| | Количество очагов повреждения, которые являются чистыми (0) в конце испытания | Общее количество очагов повреждения при наблюдении в конце испытания | Процент очагов повреждения, которые являются чистыми (0) в конце испытания | Байесовский 95% прогностический интервал |
|---------------|---|--|--|--|
| Все 3 когорты | 20 | 30 | 67% | 49% - 81% |
| Когорта 1 | 5 | 6 | 83% | 42% - 96% |
| Когорта 2 | 8 | 11 | 73% | 43% - 90% |
| Когорта 3 | 6 | 13 | 46% | 23% - 71% |

Таблица 19a. Количество и процент индивидуумов, все 4 очага повреждения или по меньшей мере 3 очага повреждения которых являются чистыми (0) через 4 недели после лечения

| | Количество индивидуумов, все 4 очага которых являются чистыми (0) на 4 | Количество индивидуумов, по меньшей мере 3 очага повреждения которых являются чистыми (0) на 4 неделе |
|--|--|---|
| | | |

| | неделе | |
|---------------|--------|---|
| Все 3 когорты | 0 | 2 |
| Когорта 1 | 0 | 0 |
| Когорта 2 | 0 | 1 |
| Когорта 3 | 0 | 1 |

Таблица 19b. Количество и процент индивидуумов, все 4 очага повреждения или по меньшей мере 3 очага повреждения которых являются чистыми (0) при последнем посещении

| | Количество индивидуумов, все 4 очага повреждения которых являются чистыми (0) при последнем посещении | Количество индивидуумов, по меньшей мере 3 очага повреждения которых являются чистыми (0) при последнем посещении |
|---------------|---|---|
| Все 3 когорты | 0 | 4 |
| Когорта 1 | 0 | 1 |
| Когорта 2 | 0 | 2 |
| Когорта 3 | 0 | 1 |

Таблица 19c. Количество и процент индивидуумов, все 4 очага повреждения или по меньшей мере 3 очага повреждения которых являются чистыми (0) в конце исследования

| | Количество индивидуумов, все 4 очага повреждения которых являются чистыми (0) в конце испытания | Количество индивидуумов, по меньшей мере 3 очага повреждения которых являются чистыми (0) в конце испытания |
|---------------|---|---|
| Все 3 когорты | 0 | 4 |
| Когорта 1 | 0 | 1 |
| Когорта 2 | 0 | 2 |
| Когорта 3 | 0 | 1 |

Таблица 20. Среди очагов с исходным показателем PLA 2 и исходным показателем PLA 3, очаги повреждения с показателями $PLA \leq 1$ и улучшением по меньшей мере на два бала через 4 недели после лечения

| | | Количество очагов повреждения с показателями $PLA \leq 1$ и улучшением по меньшей мере на два балла на 4 неделе | Общее количество очагов повреждения | Процент очагов повреждения с показателями $PLA \leq 1$ и улучшением по меньшей мере на два балла на 4 неделе | Байесовский 95% прогностический интервал |
|----------------|---------------|---|-------------------------------------|--|--|
| Исходный PLA=2 | Все 3 когорты | 9 | 34 | 28% | 16% - 46% |
| | Когорта 1 | 1 | 14 | 7% | 2% - 32% |
| | Когорта 2 | 5 | 10 | 50% | 23% - 77% |
| | Когорта 3 | 3 | 10 | 30% | 11% - 61% |
| Исходный PLA=3 | Все 3 когорты | 4 | 9 | 44% | 19% - 74% |
| | Когорта 1 | 0 | 2 | 0% | 0% - 71% |
| | Когорта 2 | 1 | 4 | 25% | 5% - 72% |
| | Когорта 3 | 3 | 3 | 100% | 40% - 100% |

Таблица 21а. Показатели PLA в очагах повреждения когорт 1, 2, 3 в разные моменты времени между исходным уровнем и 56 днем.

| Дни | Исходный уровень | 7 | 14 | 21 | 28 | 35 | 42 | 56 |
|-------|------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| PLA 0 | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 1 (2,4%) | 3 (11,1%) | 5 (11,6%) | 11 (35,5%) |
| PLA 1 | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 3 (7,0%) | 17 (39,5%) | 22 (52,4%) | 19 (70,4%) | 25 (58,1%) | 16 (51,6%) |
| PLA 2 | 34 (79,1%) | 37 (86,0%) | 35 (81,4%) | 24 (55,8%) | 17 (40,5%) | 5 (18,5%) | 11 (25,6%) | 4 (12,9%) |
| PLA 3 | 9 (20,9%) | 6 (14,0%) | 5 (11,6%) | 2 (4,7%) | 2 (4,8%) | 0 (0,0%) | 2 (4,7%) | 0 (0,0%) |

Таблица 21б. Показатели PLA очагов повреждения когорт 2 и 3 в разные моменты времени между исходным уровнем и 56 днем.

| Дни | Исходный уровень | 7 | 14 | 21 | 28 | 35 | 42 | 56 |
|-------|------------------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|------------|
| PLA 0 | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 1 (3,8%) | 3 (11,1%) | 4 (14,8%) | 10 (40,0%) |

| | | | | | | | | |
|-------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 0 | | | | | | | | |
| PLA 1 | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 15 (55,6%) | 18 (69,2%) | 19 (70,4%) | 18 (66,7%) | 11 (44,0%) |
| PLA 2 | 20 (74,1%) | 23 (85,2%) | 24 (88,9%) | 12 (44,4%) | 7 (26,9%) | 5 (18,5%) | 5 (18,5%) | 4 (16,0%) |
| PLA 3 | 7 (25,9%) | 4 (14,8%) | 3 (11,1%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |

На фиг.3А-5С представлены графики КМ времени до наступления события, как описано в "Кратком описании чертежей". Репрезентативные фотографии, демонстрирующие ответ на композицию примера 5 - соединение 1 SK в когорте 1 (ВІD в течение 14 дней) и SK на фоне лентиги в когорте 2 (ВІD в течение 28 дней), соответственно, представлены на фиг.6. Таблица 22. В первых трех когортах испытаниях отсутствовали SAE или АЕ. Боль, зуд, эритему, отек и образование струпа оценивали как отсутствующие (0), мягкие (1), умеренные (2) или тяжелые (3).

| Визит (сутки) | Мягкие (1) | Умеренные (2) | Тяжелые (3) |
|------------------|------------|---------------|-------------|
| Исходный уровень | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| 7 | 6 (10,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| 14 | 10 (16,7%) | 2 (3,3%) | 0 (0,0%) |
| 21 | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| 28 | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| 35 | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| 42 | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| 56 | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| 70 | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| 84 | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| 98 | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |

[0313] Эти данные демонстрируют, что композиция примера 5 - соединение 1 является эффективным, селективным и безопасным способом лечения SK, который лучше современных способов лечения.

Пример 8: Демонстрация у человека местного применения для лечения лицевого и окклюдированного себорейного кератоза

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

[0314] Подающие надежду исследования *in vitro* и с эксплантатами побудили к дальнейшему изучению пользы композиции примера 5 - соединение 1 в клинических испытаниях у человека для лечения SK. Это испытание является первым у человека

открытым испытанием с адаптивным планом для изучения безопасности и эффективности композиции примера 5 - соединение 1 в концентрации 1,0% или 0,1% в геле эксципиентов для местного применения у пациентов с себорейным кератозом (SK). В когорте будет проводиться двухнедельный период лечения с применениями два раза в сутки, за которым будет следовать период наблюдения в течение четырех недель. На основе результатов в любой момент времени для первой и второй когорт, в дополнительных когортах будут исследоваться другие режимы дозирования.

СПОСОБЫ

[0315] В исследование включали вплоть до 35 индивидуумов с 4 целевыми очагами SK (SKTL) у каждого с семью когортами с разными режимами лечения. Длительность участия индивидуума составляла приблизительно 12-16 недель. Когорты 4, 5, 6 и 7 набирали или планировали набрать во второй части этого испытания с адаптивным планом (результаты когорт 1, 2 и 3 описаны в примерах 7). Все когорты имели очаги SK, которые обрабатывали композицией примера 5 - соединение 1.

[0316] В когорте 4 (n=5 индивидуумов) каждый индивидуум наносит композицию примера 5-1,0% соединения 1 на четыре целевых очага себорейного кератоза (SKTL) на лице VID (два раза в сутки). Композицию примера 5-1,0% соединения 1 наносят на лицевые SKTL два раза в сутки в течение 28 дней.

[0317] В когорте 5 (n=5 индивидуумов) каждый индивидуум наносит композицию примера 5-1,0% соединения 1 на четыре целевых очага себорейного кератоза (SKTL) на туловище и конечностях при окклюзии (Tegaderm) QD (один раз в сутки)/TIW (три раза в неделю). Композицию примера 5-1,0% соединения 1 наносят и держат при окклюзии один раз в сутки три раза в неделю.

[0318] В когорте 6 (n=5 индивидуумов) каждый индивидуум наносят композицию примера 5-1,0% соединения 1 на целевые очаги себорейного кератоза (SKTL) на туловище (включая интертригинозные области) или конечность VID. Композицию примера 5-1,0% соединения 1 наносят два раза в сутки в течение 28 дней.

[0319] В когорте 7 (n=5 индивидуумов) каждый индивидуум наносит композицию примера 5-0,1% соединения 1 на четыре целевых очага себорейного кератоза (SKTL) на лице VID. Композицию примера 5-0,1% соединения 1 наносят два раза в сутки в течение 28 дней.

[0320] Всех индивидуумов наблюдали в течение минимум 4 недель после последней дозы. Все четыре очага SKTL оценивали с использованием шкалы PLA при каждом визите.

[0321] Первичные и вторичные показатели эффективности были основаны на оценке PLA, 4-балльной шкале, где 3 указывает на толщину SK > 1мм, 2 указывает на толщину SK < 1 мм, 1 указывает на практически чистую область, но остаточные поверхностные изменения, указывающие на SK, и 0 указывает на отсутствие остаточных видимых поверхностных изменений.

[0322] В частности, первичным показателем результата является

1. Доля подвергнутых лечению SK с улучшением по меньшей мере на 1 балл

показателя PLA, изменение от состояния в период лечения до 4 недели наблюдения безопасности [временные рамки: 4 недели после последней дозы]

[0323] Вторичные показатели результата включают:

2. Доля подвергнутых лечению SK с показателем Оценки очага повреждения врачом (PLA) 0 или 1, изменение от начала периода лечения до 4 недели наблюдения безопасности [временные рамки: 4 недели после последней дозы]

3. Доля подвергнутых лечению SK с PLA 0, изменение от начала периода лечения до 4 недели наблюдения безопасности [временные рамки: 4 недели после последней дозы]

4. Доля подвергнутых лечению SK с PLA 0 или 1, изменение от начала периода лечения до 12 недели [временные рамки: 12 неделя]

5. Доля подвергнутых лечению SK с PLA 0, изменение от начала периода лечения до 12 недели [временные рамки: 12 неделя]

6. Доля подвергнутых лечению SK с Собственной оценкой индивидуумом (SSA) 0 или 1, изменение от начала периода лечения до 4 недели наблюдения безопасности [временные рамки: 4 недели после последней дозы]

7. Доля подвергнутых лечению SK с SSA 0, изменение от начала периода лечения до 4 недели наблюдения безопасности [временные рамки: 4 недели после последней дозы]

8. Доля подвергнутых лечению SK с SSA 0 или 1, изменение от начала периода лечения до 12 недели [временные рамки: 12 неделя]

9. Доля подвергнутых лечению SK с SSA 0, изменение от начала периода лечения до 12 недели [временные рамки: 12 неделя]

10. Время до достижения подвергнутыми лечению SK PLA 0 или 1, длительность от исходного уровня/сутки 1 (PLA 3 или 2) до PLA 0 или 1 [временные рамки: при завершении испытания. В этом испытании с адаптивным планом, завершение испытания будет происходить через от 4 до 10 недель после завершения периода лечения]

11. Время до достижения подвергнутыми лечению SK PLA 0, длительность от исходного уровня/сутки 1 (PLA 3 или 2) до PLA 0 [временные рамки: при завершении испытания. В этом испытании с адаптивным планом, завершение испытание будет происходить через от 4 до 10 недель после завершения периода лечения]

[0324] Критерии включения включают:

1. Возраст по меньшей мере 18 лет.

2. Наличие четырех подходящих SK на лице, туловище или конечностях.

Подходящие SK должны:

a. иметь клинически типичный внешний вид, b. иметь показатель Оценки очага повреждения врачом (PLA) ≥ 2 , c. иметь длину ≥ 1 мм и ≤ 15 мм, d. иметь ширину ≥ 1 мм и ≤ 15 мм, e. иметь толщину ≤ 2 мм, f. быть обособленным очагом, g. не быть покрытым волосами, которые по мнению исследователя могут препятствовать лечению исследуемым лекарственным средством или оценке в испытании, h. не иметь ножку.

3. Хорошее общее состояние здоровья и отсутствие какого-либо известного заболевания или физического состояния, которые по мнению исследователя могут исказить

оценку любого целевого очага SK или которые подвергнут индивидуума неприемлемому риску при участии в испытании.

4. Желание и способность следовать инструкциям в испытании и осуществить все визиты в испытании.

5. В соответствующих случаях, техническая способность и желание наносить исследуемый продукт (IP).

6. Способность понять и желание подписать форму информированного согласия (ICF).

[0325] Критерии исключения включают:

1. Положительный результат теста мочи на беременность, наличие беременности, лактация или женщины детородного возраста, которые не согласны применять активный способ контроля рождаемости на протяжении испытания.

2. Наличие очагов SK, которые являются клинически атипичными и/или быстрорастущими.

3. Присутствие множественных прорывающихся очагов SK (симптом Лезера-Трела)

4. Текущее системное онкологическое заболевание.

5. Какое-либо применение следующих способов системной терапии в течение определенного периода времени перед скрининговым посещением:

а. ретиноиды; 180 дней, б. глюкокортикостероиды; 28 дней, с. антиметаболиты (например, метотрексат); 28 дней.

6. Какое-либо применение следующих способов местной терапии в пределах указанного периода перед скрининговым визитом на или вблизи какого-либо целевого очага SK, которое по мнению исследователя может препятствовать лечению исследуемым лекарственным средством или оценке в испытании:

а. Лазерная, световая или другая основанная на энергетическом воздействии терапия [например, интенсивная импульсная, световая (IPL), фотодинамическая терапия (PDT)]; 180 дней, б. Жидкий азот, электродессикация, соскабливание, имиквимод, 5-фторурацил или ингенол мебутат; 60 дней, с. Микродермабразия или поверхностный химический пилинг; 14 дней, d. глюкокортикостероиды или антибиотики; 14 дней.

7. Возникновение или наличие любого из следующих в течение заданного периода времени перед скрининговым посещением на или вблизи любого целевого очага SK, который по мнению исследователя может препятствовать лечению исследуемым лекарственным средством или оценке в испытании:

а. кожная злокачественная опухоль; 180 дней, б. солнечный ожог; в текущий момент, с. чрезмерный загар; в текущий момент, d. предзлокачественное состояние (например, актинический кератоз); в текущий момент, e. боди-арт (например, татуировка, пирсинг и т.д.); в текущий момент.

8. Чувствительность в анамнезе к любому из ингредиентов в исследуемом лекарственном средстве.

9. Какое-либо текущее кожное заболевание (например, псориаз, атопический

дерматит, экзема, вызванное солнечным воздействием повреждение, и т.д.) или состояние (например, солнечные ожог, чрезмерный рост волос, открытые раны), которое по мнению исследователя может привести к чрезмерному риску у индивидуума при участии в испытании или препятствовать проведению испытания или оценке.

10. Участие в испытании экспериментального лекарственного средства, где применение экспериментального лекарственного средства происходило в пределах 30 суток перед скрининговым посещением.

Таблица 23. Композиция примера 5 с 1,0% и 0,1% соединения 1.

| Компоненты | Композиции (масс./масс.%) | |
|---|---------------------------|-------------------|
| | Пример 5-1,0% | Пример 5-носитель |
| Соединение 1 | 1,06 | -- |
| Спирт (этанол), 200 Proof, USP | 14,25 | 14,25 |
| Пропиленгликоль, USP | 15,00 | 15,00 |
| Стерильная вода для промывания, USP | 19,64 | 19,64 |
| Transcutol P (2-(2-этоксиэтокси)этанол) | 47,00 | 47,00 |
| ВНТ | 0,05 | 0,05 |
| Феноксизэтанол | 1,00 | 1,00 |
| Klucel MF Pharm (HPC) | 2,00 | 2,00 |
| Общее количество | 100,00 | 100,00 |
| Компоненты | Композиции (масс./масс.%) | |
| | Пример 5-0,1% | Пример 5-носитель |
| Соединение 1 | 0,10 | -- |
| Спирт, 200 Proof, USP | 14,25 | 14,25 |
| Пропиленгликоль, USP | 15,00 | 15,00 |
| Стерильная вода для промывания, USP | 20,60 | 19,64 |
| Transcutol P (2-(2-этоксиэтокси)этанол) | 47,00 | 47,00 |
| ВНТ | 0,05 | 0,05 |
| Феноксизэтанол | 1,00 | 1,00 |
| Klucel MF Pharm (HPC) | 2,00 | 2,00 |
| Общее количество | 100,00 | 100,00 |

Результаты

[0326] Клиническое испытание еще продолжается и результаты, приведенные здесь, являются промежуточными результатами. Когорта 7 полностью набрана и участники выполнили вплоть до визита на 28 сутки, когорта 4 полностью набрана и визиты выполнены

до 14 дней, а у некоторых участников до 21 дня, когорта 5 имеет 4 из 5 потенциальных набранных участников и участники выполнили вплоть до скринингового посещения и некоторые участники вплоть до 7 дня, когорта 6 еще не набрана.

[0327] В столбце в таблицах 24-29 под заголовком "Отсутствующие" указано, существуют ли какие-либо участники или очаги повреждения набранных участников, которые еще не выполнили визит и не были оценены в указанный день. Также приведен процент всех ожидаемых очагов или индивидуумов, которые еще не были оценены.

[0328] Лечение хорошо переносится и анализ всех очагов SK среди всех способов лечения демонстрирует только слабые локальные реакции непереносимости, или не демонстрирует их, и отсутствие умеренных или тяжелых реакций. Наиболее высокое количество слабых реакций непереносимости на очаг составило 8 или 15,4% очагов на 7 сутки (таблица 24) и все другие очаги не имели реакций. Локальную переносимость также оценивали на уровне пациента, где каждый пациент имел несколько подвергнутых лечению очагов. Большинство пациентов среди всех групп лечения не имели локальных реакций непереносимости и наиболее высокое количество слабых реакций непереносимости было на 7 день, когда 3 пациента или 27,3% пациентов имели слабые реакции непереносимости. Отсутствовали умеренные или тяжелые реакции (таблица 25).

[0329] В когортах 4 (1% на лице) и 7 (0,1% на лице) у большинства (приблизительно 70%) пациентов произошло снижение показателя PLA по меньшей мере на 1 балл после лечения в течение 28 дней или 21 суток, соответственно (фиг. 7; таблица 27 и таблица 29). В когорте 5 (1% TIW) по меньшей мере у одного пациента из трех, которые завершили скрининг на 7 сутки, произошло снижение показателя PLA на 1 балл (таблица 28).

Таблица 24. Показатель локальной переносимости для всех подвергнутых лечению очагов

| Визит (сутки) | LTR, отсутствует (0) | LTR, слабая (1) | LTR, умеренная (2) | LTR, тяжелая (3) | Отсутствует |
|---------------|----------------------|-----------------|--------------------|------------------|-------------|
| Скрининг | 49 (94,2%) | 3 (5,8%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| 7 | 36 (69,2%) | 8 (15,4%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 8 (15,4%) |
| 4 | 33 (63,5%) | 7 (13,5%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 12 (23,1%) |
| 21 | 26 (50,0%) | 2 (3,8%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 24 (46,2%) |
| 28 | 20 (38,5%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 32 (61,5%) |

Таблица 25. Локальная переносимость по пациентам

| Визит (день) | LTR, отсутствует (0) | LTR, слабая (1) | LTR, умеренная (2) | LTR, тяжелая (3) | Отсутствует |
|--------------|----------------------|-----------------|--------------------|------------------|-------------|
| Скрининг | 11 (84,6%) | 2 (15,4%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| 7 | 8 (72,7%) | 3 (27,3%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |

| | | | | | |
|----|------------|-----------|----------|----------|----------|
| 14 | 7 (70,0%) | 3 (30,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| 21 | 6 (85,7%) | 1 (14,3%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |
| 28 | 5 (100,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) |

Таблица 26. Показатели PLA для всех пациентов

| Визит (день) | PLA 0 (чистый) | PLA 1 (практически чистый) | PLA 2 (<1 мм) | PLA 3 (>1 мм) | Отсутствует |
|--------------|----------------|----------------------------|---------------|---------------|-------------|
| Скрининг | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 24 (46,2%) | 28 (53,8%) | 0 (0,0%) |
| 7 | 0 (0,0%) | 5 (9,6%) | 17 (32,7%) | 22 (42,3%) | 8 (15,4%) |
| 14 | 0 (0,0%) | 4 (7,7%) | 30 (57,7%) | 6 (11,5%) | 12 (23,1%) |
| 21 | 0 (0,0%) | 3 (5,8%) | 21 (40,4%) | 4 (7,7%) | 24 (46,2%) |
| 28 | 0 (0,0%) | 11 (21,2%) | 8 (15,4%) | 1 (1,9%) | 32 (61,5%) |

Таблица 27. Показатели PLA для когорты 4 (1% на лице)

| Визит (день) | PLA 0 (чистый) | PLA 1 (практически чистый) | PLA 2 (<1 мм) | PLA 3 (>1 мм) | Отсутствует |
|--------------|----------------|----------------------------|---------------|---------------|-------------|
| Скрининг | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 7 (35,0%) | 13 (65,0%) | 0 (0,0%) |
| 7 | 0 (0,0%) | 4 (20,0%) | 4 (20,0%) | 12 (60,0%) | 0 (0,0%) |
| 14 | 0 (0,0%) | 4 (20,0%) | 14 (70,0%) | 2 (10,0%) | 0 (0,0%) |
| 21 | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 6 (30,0%) | 2 (10,0%) | 12 (60,0%) |
| 28 | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 20 (100,0%) |

Таблица 28. Показатели PLA для когорты 5 (1% TIW)

| Визит | PLA 0 (чистый) | PLA 1 (практически чистый) | PLA 2 (<1 мм) | PLA 3 (>1 мм) | Отсутствует |
|----------|----------------|----------------------------|---------------|---------------|-------------|
| Скрининг | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 6 (50,0%) | 6 (50,0%) | 0 (0,0%) |
| 7 | 0 (0,0%) | 1 (8,3%) | 1 (8,3%) | 2 (16,7%) | 8 (66,7%) |
| 14 | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 12 (100,0%) |
| 21 | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 12 (100,0%) |
| 28 | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 12 (100,0%) |

Таблица 29. PLA когорты 7 (0,1% на лице)

| Визит (день) | PLA 0 (чистый) | Практически чистый | Тонкий | Толстый | Отсутствует |
|-----------------|-------------------|-----------------------|------------|-----------|-------------|
| Скрининг | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 11 (55,0%) | 9 (45,0%) | 0 (0,0%) |
| 7 | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 12 (60,0%) | 8 (40,0%) | 0 (0,0%) |
| 14 | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 16 (80,0%) | 4 (20,0%) | 0 (0,0%) |
| 21 | 0 (0,0%) | 3 (15,0%) | 15 (75,0%) | 2 (10,0%) | 0 (0,0%) |
| 28 | 0 (0,0%) | 11 (55,0%) | 8 (40,0%) | 1 (5,0%) | 0 (0,0%) |

Пример 9: Стабильность композиции примера 5-0,1% и 1,0% соединения 1

[0330] Содержание и чистота соединения 1 в композиции примера 5-0,1% и примера 5-1,0% после хранения в течение вплоть до 6 месяцев приведены в таблице 30.

[0331] Процентное извлечение (%) сравнивает ответ пика лекарственного средства со стандартом с известной концентрацией на хроматограмме с использованием стандартных способов ВЭЖХ. Изменение содержания (%) соединения 1 в композициях после тестирования стабильности в течение вплоть до 6 месяцев измеряли, начиная с $t=0$ и в каждый момент времени испытания стабильности для каждого условия хранения и для каждого содержания соединения 1 проводили три технических реплики. Отсутствовали отклонения от ожидаемого диапазона содержания соединения 1 в композиции примера 5-0,1% и 1,0% с течением времени. Приемлемый диапазон содержания соединения 1 составил 90,0% - 110,0%.

Кажущееся значение рН

[0332] Кажущееся значение рН композиции примера 5-0,1% соединения 1 и композиции примера 5-1,0% соединения 1 после хранения в течение вплоть до 6 месяцев при 25°C и 40°C представлено в таблице 24. Кажущееся значение рН измеряли с использованием стандартного оборудования и способов в данной области.

[0333] Кажущееся значение рН оставалось неизменным от 0 до 6 месяцев при 25°C и при 40°C для композиции примера 5-0,1% соединения 1 и примера 5-1,0% соединения 1. Значение рН композиции примера 5-1,0% соединения 1 при обеих температурах находилось в диапазоне от 8,49 до 8,62. Значение рН композиции примера 5-0,1% соединения 1 при обеих температурах находилось в диапазоне от 7,78 до 8,18.

Данные макроскопических наблюдений

[0334] Макроскопическую картину и макроскопические изображения против светлого и темного фона оценивали для композиций примера 5-0,1% соединения 1 и примера 5-1,0% соединения 1 после хранения в течение вплоть до 6 месяцев при 25°C и 40°C (таблица 30).

[0335] В момент времени $t=0$ все композиции были желтыми или желтоватыми, немного мутными, имели среднюю вязкость и равномерное нанесение. Цвет, вязкость и ощущение оставались постоянными с течением времени и независимо от температуры.

Цвет композиции примера 5-1,0% соединения 1 был оценен как более интенсивный, чем у композиции примера 5-0,1% соединения 1.

Данные микроскопических наблюдений

[0336] Микроскопическую картину и микроскопические изображения (неполяризованный и поляризованный свет) оценивали с использованием стандартных способов микроскопии для всех композиций в указанные моменты времени и при указанных температурах хранения.

[0337] Отсутствовали признаки частиц лекарственного средства или кристаллов в любой из композиций (таблица 30).

Вязкость

[0338] Вязкость оценивали для композиций примера 5-0,1% соединения 1 и примера 5-1,0% соединения 1 после хранения в течение вплоть до 6 месяцев при 25°C и 40°C (таблица 24). Вязкость определяли с использованием стандартных способов. Вязкость композиции примера 5-1,0% соединения 1 находилась в диапазоне от 22440 сПз до 29600 сПз. Вязкость композиции примера 5-0,1% соединения 1 находилась в диапазоне от 12800 сПз до 28400 сПз.

[0339] Таблица 30. Макроскопические данные, микроскопические данные, кажущееся значение pH и среднее содержание для композиции примера 5 с 1,0% и 0,1% соединения 1. RH=относительная влажность, сПз=сантипуаз.

| | Макроскопическая картина | Микроскопическая картина | Кажущееся значение pH | Вязкость | Среднее содержание соединения 1 (n=3) |
|------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------|---------------------------------------|
| Соединение 1 примера 5-1,0% | | | | | |
| T=0 | светло-желтый гель | отсутствие кристаллов | 8,58 | 23800 сПз | 98,10% |
| T=1 месяц 25°C/ RH 60% | светло-желтый гель | отсутствие кристаллов | 8,55 | 29600 сПз | 97,60% |
| T=1 месяц 40°C/ RH 75% | Светло-желтый гель | отсутствие кристаллов | 8,57 | 28600 сПз | 99,60% |
| T=3 месяц 25°C/ RH 60% | светло-желтый гель | отсутствие кристаллов | 8,62 | 22440 сПз | 94,80% |
| T=3 месяц | бежевый гель | отсутствие | 8,55 | 23720 сПз | 92,6 |

| | | | | | |
|------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------|---------------------------------------|
| 40°C/ RH 75% | | кристаллов | | | |
| T=6 месяцев 25°C/ RH 60% | Светло-желтый гель | отсутствие кристаллов | 8,6 | 29200 сПз | 104,00% |
| T=6 месяцев 40°C/ RH 75% | Светло-желтый гель | отсутствие кристаллов | 8,49 | 26720 сПз | 100,80% |
| Соединение 1 примера 5-0,1% | | | | | |
| T=0 | очень слабо светло-желтый гель | отсутствие кристаллов | 8,05 | 26200 сПз | 103,70% |
| T=1 месяц 25°C/ RH 60% | очень слабо светло-желтый гель | отсутствие кристаллов | 7,94 | 28400 сПз | 104% |
| T=1 месяц 40°C/75% RH | очень светло- желтый гель | отсутствие кристаллов | 7,78 | 27180 сПз | 100,60% |
| T=3 месяц 25°C/60% RH | очень светло- желтый гель | отсутствие кристаллов | 8,16 | 12800 сПз | 102,20% |
| T=3 месяц 40°C/75% RH | очень светло- желтый гель | отсутствие кристаллов | 8,18 | 13920 сПз | 98,00% |
| T=6 месяцев 25°C/60% RH | очень слабо светло-желтый гель | отсутствие кристаллов | 8,08 | 26800 сПз | 103,90% |
| T=6 месяцев 40°C/75% RH | очень слабо светло-желтый гель | отсутствие кристаллов | 7,86 | 28200 сПз | 97,70% |
| | Макроскопическая картина | Микроскопическая картина | Кажущееся значение pH | Вязкость | Среднее содержание соединения 1 (n=3) |

| Соединение 1 примера 5-1,0% | | | | | |
|------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|------|-----------|---------|
| T=0 | светло-желтый гель | отсутствие кристаллов | 8,58 | 23800 сПз | 98,10% |
| T=1 месяц 25°C/60% RH | светло-желтый гель | отсутствие кристаллов | 8,55 | 29600 сПз | 97,60% |
| T=1 месяц 40°C/75% RH | Светло-желтый гель | отсутствие кристаллов | 8,57 | 28600 сПз | 99,60% |
| T=3 месяца 25°C/60% RH | светло-желтый гель | отсутствие кристаллов | 8,62 | 22440 сПз | 94,80% |
| T=3 месяца 40°C/75% RH | бежевый гель | отсутствие кристаллов | 8,55 | 23720 сПз | 92,6 |
| T=6 месяцев 25°C/60% RH | Светло-желтый гель | отсутствие кристаллов | 8,6 | 29200 сПз | 104,00% |
| T=6 месяцев 40°C/75% RH | Светло-желтый гель | отсутствие кристаллов | 8,49 | 26720 сПз | 100,80% |
| Соединение 1 примера 5-0,1% | | | | | |
| T=0 | очень слабо светло-желтый гель | отсутствие кристаллов | 8,05 | 26200 сПз | 103,70% |
| T=1 месяц 25°C/60% RH | очень слабо светло-желтый гель | отсутствие кристаллов | 7,94 | 28400 сПз | 104% |
| T=1 месяц 40°C/75% RH | очень светло- желтый гель | отсутствие кристаллов | 7,78 | 27180 сПз | 100,60% |
| T=3 месяца 25°C/60% RH | очень светло- желтый гель | отсутствие кристаллов | 8,16 | 12800 сПз | 102,20% |

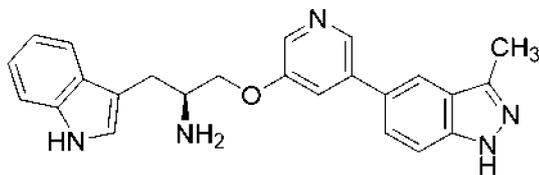
| | | | | | |
|-------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|------|-----------|---------|
| T=3 месяца 40°C/75% RH | очень слабо светло-желтый гель | отсутствие кристаллов | 8,18 | 13920 сПз | 98,00% |
| T=6 месяцев 25°C/60% RH | очень слабо светло-желтый гель | отсутствие кристаллов | 8,08 | 26800 сПз | 103,90% |
| T=6 месяцев 40°C/75% RH | очень слабо светло-желтый гель | отсутствие кристаллов | 7,86 | 28200 сПз | 97,70% |

[0340] Хотя вышеуказанное изобретение описано подробно в качестве иллюстрации и примера для ясности понимания, специалисту в данной области будет понятно, что определенные изменения и модификации могут применяться на практике в объеме прилагаемой формулы изобретения. Кроме того, каждая ссылка, приведенная в настоящем описании, включена в качестве ссылки в полном объеме в той же степени, как если бы каждая ссылка была индивидуально включена в качестве ссылки. Когда существует противоречие между настоящей заявкой и ссылкой, приведенной в настоящем описании, настоящая заявка имеет преимущество.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

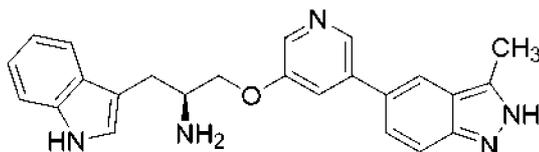
1. Способ лечения кожного очага, где способ включает местное нанесение на кожный очаг композиции, содержащей:

(i) соединение, имеющее структуру:



(таутомер 1Н) или его соль, и/или

(ii) соединение, имеющее структуру:



(таутомер 2Н) или его соль,

где общее количество (i), (ii), или (i) и (ii), присутствующее в композиции, составляет от 0,01% до 10%, от 0,01% до 5%, или от 0,1% до 1% по массе.

2. Способ по п.1, где кожный очаг представляет собой очаг кератоза.

3. Способ по п.2, где кератоз представляет собой себорейный кератоз.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где композицию применяют один, два, три или четыре раза в сутки.

5. Способ по любому из пп. 1-3, где композицию применяют один, два, три или четыре раза в сутки в течение от приблизительно 14 дней до приблизительно 28 дней.

6. Способ по любому из пп. 1-3, где композицию применяют один, два, три, четыре или пять раз в неделю.

7. Способ по любому из пп. 1-3, где композицию применяют курсом, включающим 1-4 ежедневных применения в течение приблизительно 1-7 дней, после чего следует отсутствие применения в течение приблизительно 1-7 дней.

8. Способ по п.7, где курс включает применение два раза в сутки в течение приблизительно 4 дней, после чего следует отсутствие применения в течение приблизительно 4 дней.

9. Способ по п.7 или п.8, где курс повторяют приблизительно 2-10 раз.

10. Способ по п.9, где курс повторяют приблизительно 7 раз.

11. Способ по любому из пп. 1-3, где композицию применяют по меньшей мере один раз в сутки в течение приблизительно 28 дней (например, приблизительно один или два раза в день), приблизительно 1 месяца, приблизительно 2 месяцев, приблизительно 3 месяцев, приблизительно 4 месяцев, приблизительно 5 месяцев или приблизительно 6 месяцев.

12. Способ по любому из пп. 1-3, где композицию применяют один раз в сутки три раза в неделю.

13. Способ по любому из пп. 1-12, включающий окклюзию кожного очага.

14. Способ по любому из пп. 1-13, где кожный очаг находится на человеке.

15. Способ по п.14, где кожный очаг находится на лице, туловище или конечности, или их комбинации, у человека.

16. Способ по любому из пп. 1-15, где лечение включает улучшение на один балл или более показателя Оценки очага повреждения врачом (PLA) по сравнению с показателем до применения композиции.

17. Способ по п.16, где показатель PLA до применения составляет по меньшей мере 2.

18. Способ по любому из пп. 1-17, где лечение включает уменьшение толщины кожного очага до менее 1 мм.

19. Способ по любому из пп. 1-18, где толщина кожного очага до применения превышает или равна 1 мм.

20. Способ по любому из пп. 1-19, где длина кожного очага до применения составляет от 1 мм до 15 мм, и ширина кожного очага до применения составляет от 1 мм до 15 мм.

21. Способ по любому из пп. 1-20, где лечение включает индукцию апоптоза кератиноцитов в кожном очаге.

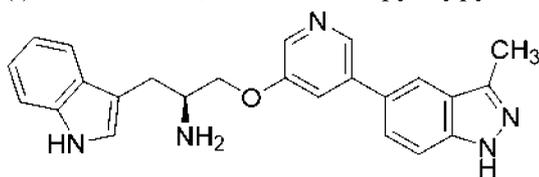
22. Способ по п.21, где апоптоз определяют посредством анализа TUNEL.

23. Способ по любому из пп. 1-22, где композиция представляет собой состав геля.

24. Способ по любому из пп. 1-23, где композиция содержит спирт, гелеобразующее вещество или антиоксидант, или комбинацию двух или более из них.

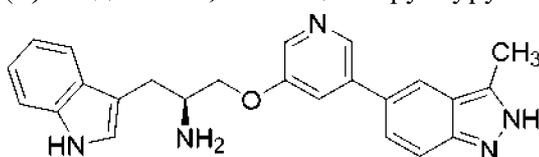
25. Композиция, содержащая:

(i) соединение, имеющее структуру:



(таутомер 1H) или его соль, и/или

(ii) соединение, имеющее структуру:



(таутомер 2H) или его соль,

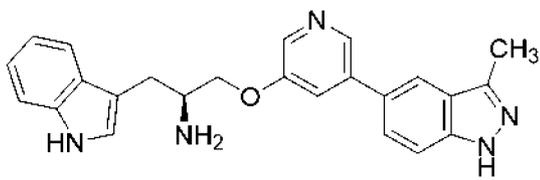
где общее количество (i), (ii), или (i) и (ii), присутствующее в композиции, составляет от 0,01% до 10%, от 0,01% до 5% или от 0,1% до 1% по массе.

26. Композиция по п.25, где композиция представляет собой состав геля.

27. Композиция по п.25 или п.26, где композиция содержит спирт, гелеобразующее вещество или антиоксидант, или комбинацию двух или более из них.

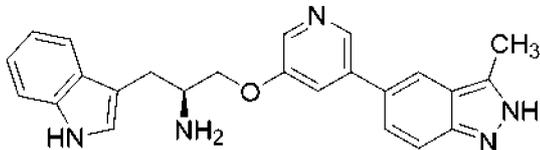
28. Композиция, содержащая:

(i) соединение, имеющее структуру:



(таутомер 1H) или его соль, и/или

(ii) соединение, имеющее структуру:



(таутомер 2H) или его соль;

и один или несколько эксципиентов, выбранных из (а)-(е):

- а) спирт;
- б) органический растворитель и/или усилитель проникновения;
- с) антиоксидант;
- д) консервант и
- е) гелеобразующее вещество.

29. Композиция по п.27 или п.28, содержащая спирт.

30. Композиция по п.29, где спирт включает этанол, пропанол, изопропанол, н-бутанол, изобутанол, 2-бутанол или трет-бутанол, пропиленгликоль, (2-(2-этоксиэтокси)этанол), феноксиэтанол или комбинацию двух или более из них.

31. Композиция по п.29, где спирт включает C_{2-6} спирт.

32. Композиция по п.31, где C_{2-6} спирт включает этанол, пропанол, изопропанол, н-бутанол, изобутанол, 2-бутанол или трет-бутанол, или комбинацию двух или более из них.

33. Композиция по п.32, где C_{2-6} спирт включает этанол.

34. Композиция по любому из пп. 31-33, где C_{2-6} спирт присутствует в количестве от 1% до 30%, от 5% до 30%, от 10% до 30%, от 5% до 20%, от 10% до 20% или приблизительно 15% по массе композиции.

35. Композиция по любому из пп. 29-33, где общее количество спирта, присутствующее в композиции, составляет от приблизительно 1% до приблизительно 80% по массе композиции.

36. Композиция по любому из пп. 29-35, где спирт включает органический растворитель и/или усилитель проникновения.

37. Композиция по любому из пп. 28-35, содержащая органический растворитель и/или усилитель проникновения.

38. Композиция по п.36 или п.37, где органический растворитель и/или усилитель проникновения включает C_{2-6} алкиленгликоль, C_{1-3} алкил-(OCH_2CH_2) $_{1-5}$ -ОН, полиэтиленгликоль, глицерин, жирный спирт, жирный сложный эфир или жирный простой эфир, или комбинацию двух или более из них.

39. Композиция по п.38, где C_{2-6} алкиленгликоль представляет собой пропиленгликоль; C_{1-3} алкил-(OCH_2CH_2) $_{1-5}$ -ОН представляет собой 2-(2-этоксиэтокси)этанол; и полиэтиленгликоль представляет собой ПЭГ200, ПЭГ400 или их

комбинацию.

40. Композиция по п.36 или п.37, где органический растворитель и/или усилитель проникновения включает пропиленгликоль и/или 2-(2-этоксипрокси)этанол.

41. Композиция по любому из пп. 36-40, где органический растворитель и/или усилитель проникновения присутствует в количестве от 50% до 99%, от 50% до 80%, от 50% до 70% или приблизительно 60% по массе композиции.

42. Композиция по любому из пп. 27-38, содержащая антиоксидант.

43. Композиция по п.42, где антиоксидант включает бутилированный гидрокситолуол, бутилированный гидроксианизол, пропилгаллат, или комбинацию двух или более из них.

44. Композиция по п.43, где антиоксидант включает бутилированный гидрокситолуол.

45. Композиция по любому из пп. 42-44, где антиоксидант присутствует в количестве от 0,01% до 5%, от 0,01% до 0,2%, от 0,01% до 0,1% или приблизительно 0,05% по массе композиции.

46. Композиция по любому из пп. 25-27, содержащая консервант.

47. Композиция по любому из пп. 28-45, содержащая консервант.

48. Композиция по п.46 или п.47, где консервант включает феноксиэтанол.

49. Композиция по любому из пп. 46-48, где консервант присутствует в количестве от 0,5% до 5,0%, от 0,5% до 2% или приблизительно 1% по массе композиции.

50. Композиция по любому из пп. 25-49, содержащая воду в количестве от 0% до 25%, от 5% до 25%, от 10% до 25%, от 15% до 25% или приблизительно 20% по массе композиции.

51. Композиция по любому из пп. 25-27, содержащая гелеобразующее вещество.

52. Композиция по любому из пп. 28-50, содержащая гелеобразующее вещество.

53. Композиция по п.51 или п.52, где гелеобразующее вещество включает гидроксипропилцеллюлозу.

54. Композиция по п.53, где гидроксипропилцеллюлоза имеет среднюю молекулярную массу от 700000 Да до 1150000 Да.

55. Композиция по любому из пп. 51-54, где гелеобразующее вещество присутствует в количестве от 0,5% до 5% или приблизительно 2% по массе композиции.

56. Композиция по п.25 или п.28, содержащая этанол, пропиленгликоль, 2-(2-этоксипрокси)этанол и гидроксипропилцеллюлозу.

57. Композиция по п.56, где этанол присутствует в количестве от 10% до 30%, от 10% до 20% или приблизительно 15% по массе; пропиленгликоль присутствует в количестве от 10% до 30%, от 10% до 20% или приблизительно 15% по массе; 2-(2-этоксипрокси)этанол присутствует в количестве от 30% до 70%, от 40% до 60% или приблизительно 47% по массе; и гидроксипропилцеллюлоза, имеющая среднюю молекулярную массу от 700000 Да до 1150000 Да, присутствует в количестве от 1% до 3% или приблизительно 2% по массе.

58. Композиция по п.57, где этанол присутствует в количестве приблизительно 15% по массе; пропиленгликоль присутствует в количестве приблизительно 15% по массе; 2-(2-этоксиэтокси)этанол присутствует в количестве приблизительно 47% по массе; и гидроксипропилцеллюлоза, имеющая среднюю молекулярную массу приблизительно 850000 Да, присутствует в количестве приблизительно 2% по массе.

59. Композиция по любому из пп. 25, 28 или 56-58, дополнительно содержащая антиоксидант и/или консервант.

60. Композиция по п.59, где антиоксидант включает бутилированный гидрокситолуол, бутилированный гидроксианизол или пропилгаллат, или комбинацию двух или более из них; и консервант включает феноксиэтанол.

61. Композиция по п.59, где антиоксидант включает бутилированный гидрокситолуол в количестве от 0,01% до 0,1% или приблизительно 0,05% по массе; и консервант включает феноксиэтанол в количестве от 0,5% до 2% или приблизительно 1% по массе.

62. Композиция по п.61, где антиоксидант включает бутилированный гидрокситолуол в количестве приблизительно 0,05% по массе; и консервант включает феноксиэтанол в количестве приблизительно 1% по массе.

63. Композиция по любому из пп. 25-62, содержащая регулятор pH, необязательно кислоту и, кроме того, необязательно лимонную кислоту.

64. Композиция по п.30, 39, 40, 56, 57 или 58, где пропиленгликоль представляет собой сверхочищенный пропиленгликоль.

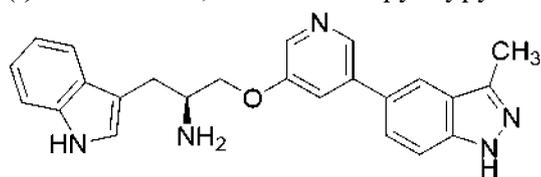
65. Композиция по п.30, 39, 40, 56, 57, 58 или п.64, где 2-(2-этоксиэтокси)этанол представляет собой Transcutol HP, имеющий чистоту > 99,90%.

66. Композиция по любому из пп. 28-65, где общее количество (i), (ii), или (i) и (ii), присутствующее в композиции, составляет от 0,01% до 10%, от 0,1% до 10,0%, от 0,5% до 5%, от 0,5% до 2%, от 0,1% до 1% или приблизительно 1% по массе или приблизительно 0,1% по массе композиции.

67. Композиция по п.66, где общее количество (i), (ii), или (i) и (ii) составляет приблизительно 1% по массе композиции.

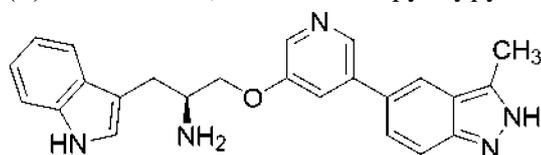
68. Композиция, содержащая:

(i) соединение, имеющее структуру:



(таутомер 1H) или его соль, и/или

(ii) соединение, имеющее структуру:



(таутомер 2H) или его соль; и

этанол, пропиленгликоль, 2-(2-этоксиэтокси)этанол, гидроксипропилцеллюлозу, и необязательно антиоксидант, и необязательно консервант.

69. Композиция по п.68, где антиоксидант, когда он присутствует, включает бутилированный гидрокситолуол; и консервант, когда он присутствует, включает феноксиэтанол.

70. Композиция по любому из пп. 25-69, где композиция имеет вязкость от приблизительно 10000 сПз до приблизительно 30000 сПз.

71. Композиция по любому из пп. 25-70, где композиция представляет собой фармацевтическую композицию.

72. Композиция по любому из пп. 25-71, где композиция представляет собой композицию для местного применения.

73. Композиция по любому из пп. 25-72, или способ по любому из пп. 1-24, где композиция имеет форму геля, мази, лосьона, пены или эмульсии.

74. Композиция по любому из пп. 25-73, или способ по любому из пп. 1-24, где композиция является компонентом пластыря, тейпа, пленки, облатки или повязки.

75. Способ лечения кожного заболевания, состояния или нарушения у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий применение у индивидуума композиции по любому из пп. 25-74.

76. Способ по п.75, где кожное заболевание, состояние или нарушение представляет собой себорейный кератоз, доброкачественную опухоль, злокачественную опухоль, паразит, вирус кожи, иммунное заболевание или нарушение, или бактериальную, грибковую или микробную инфекцию.

77. Способ по п.75, где кожное заболевание, состояние или нарушение представляет собой себорейный кератоз.

78. Способ по п.76, где кожное заболевание, состояние или нарушение представляет собой доброкачественную опухоль, где доброкачественная опухоль представляет собой доброкачественную сосудистую опухоль, доброкачественную фиброзирующую опухоль, доброкачественную опухоль из адипоцитов, доброкачественную опухоль сальной железы, доброкачественную эпидермальную опухоль, доброкачественный меланоцитарный очаг повреждения или доброкачественную нейрональную опухоль; кожное заболевание, состояние или нарушение представляет собой злокачественную опухоль, где злокачественная опухоль представляет собой злокачественную меланоцитарную опухоль, злокачественную эпидермальную опухоль, злокачественную сосудистую опухоль, злокачественную метастатическую опухоль, злокачественную опухоль из адипоцитов, злокачественную опухоль сальной железы или злокачественную фиброзирующую опухоль; кожное заболевание, состояние или нарушение представляет собой паразит, где паразит принадлежит роду *Trypanosoma* или *Lieshmania*; кожное заболевание, состояние или нарушение представляет собой вирус, где вирус представляет собой вирус контагиозного моллюска или вирус папилломы человека; или кожное заболевание, состояние или нарушение представляет собой бактериальную, грибковую или микробную инфекцию, где

бактериальная, грибковая или микробная инфекция представляет собой отит среднего уха, инфекцию *Staphylococcus aureus*, инфекцию *Mycobacterium*, инфекцию *Porphyromonas*, инфекцию *Salmonella*, инфекцию *Chlamydia*, туберкулез, гингивит или периодонтальное заболевание.

79. Способ по любому из пп. 75-78, где композицию наносят местно на голову, кожу черепа, лицо, ухо(уши), шею, грудь, спину, подгрудную область(и), руку(и), ногу(и), интертригинозную зону(ы), кисть(и), ступню или ступни, или паховую область.

80. Способ по любому из пп. 75-79, где композицию применяют два раза в сутки.

81. Способ по любому из пп. 75-80, где композицию применяют в течение от приблизительно 2 недель до приблизительно 8 недель.

82. Способ по любому из пп. 75-81, где композицию применяют в течение приблизительно 4 недель.

83. Способ по любому из пп. 75-79, где композицию применяют прерывистым курсом.

84. Способ по любому из пп. 75-83, где композицию применяют при окклюзии.

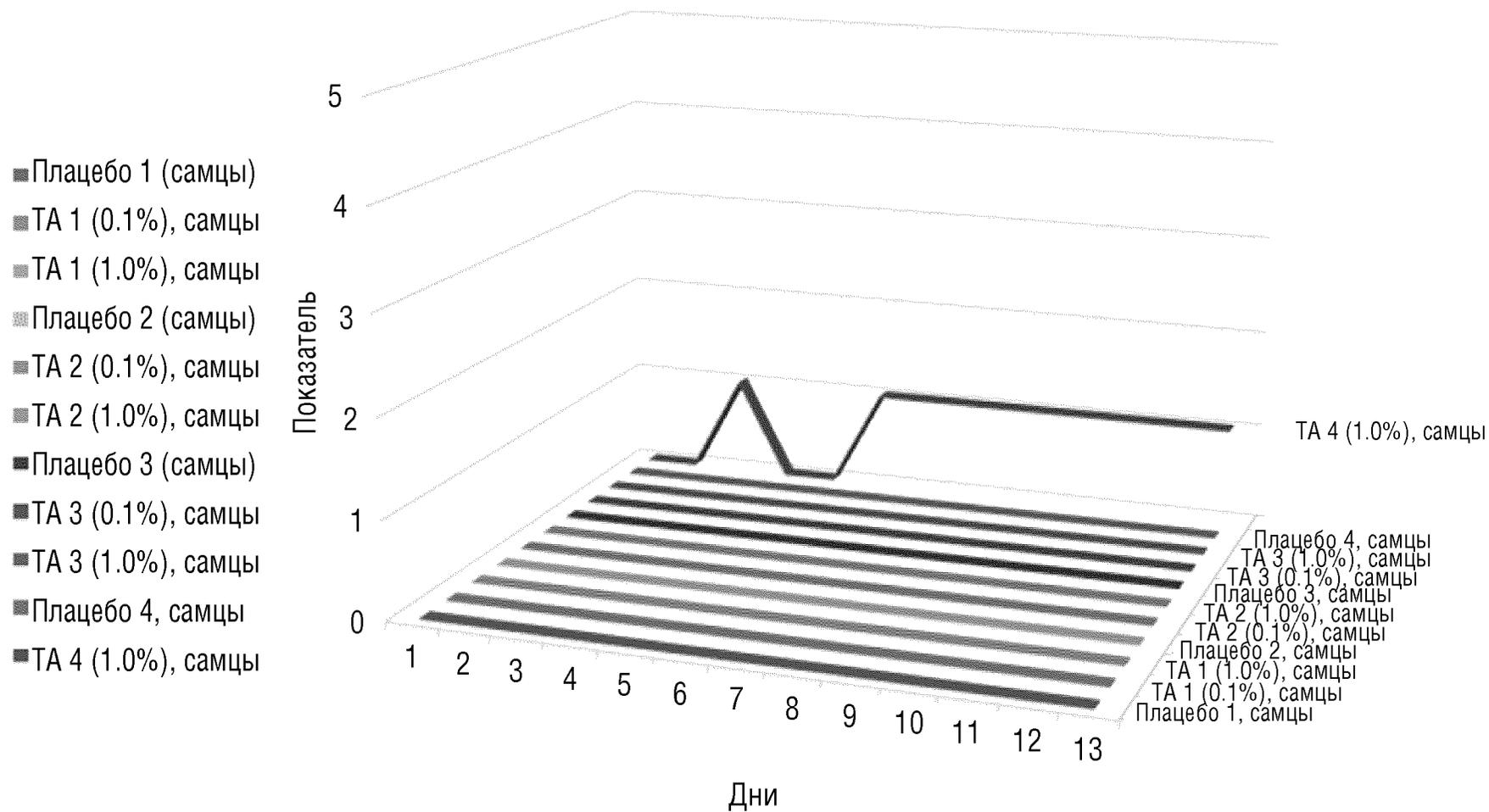
85. Способ по п.75, где кожное заболевание, состояние или нарушение представляет собой нарушение пигментации кожи.

86. Способ по п.85, где нарушение пигментации кожи представляет собой черный акантоз.

87. Набор, содержащий фармацевтическую композицию для местного применения по любому из пп. 25-74, в тубе, гибкой алюминиевой тубе или тубе из слоистой пластмассы с инструкциями по применению.

ФИГ.1А

Показатель эритематозного раздражения (самцы)

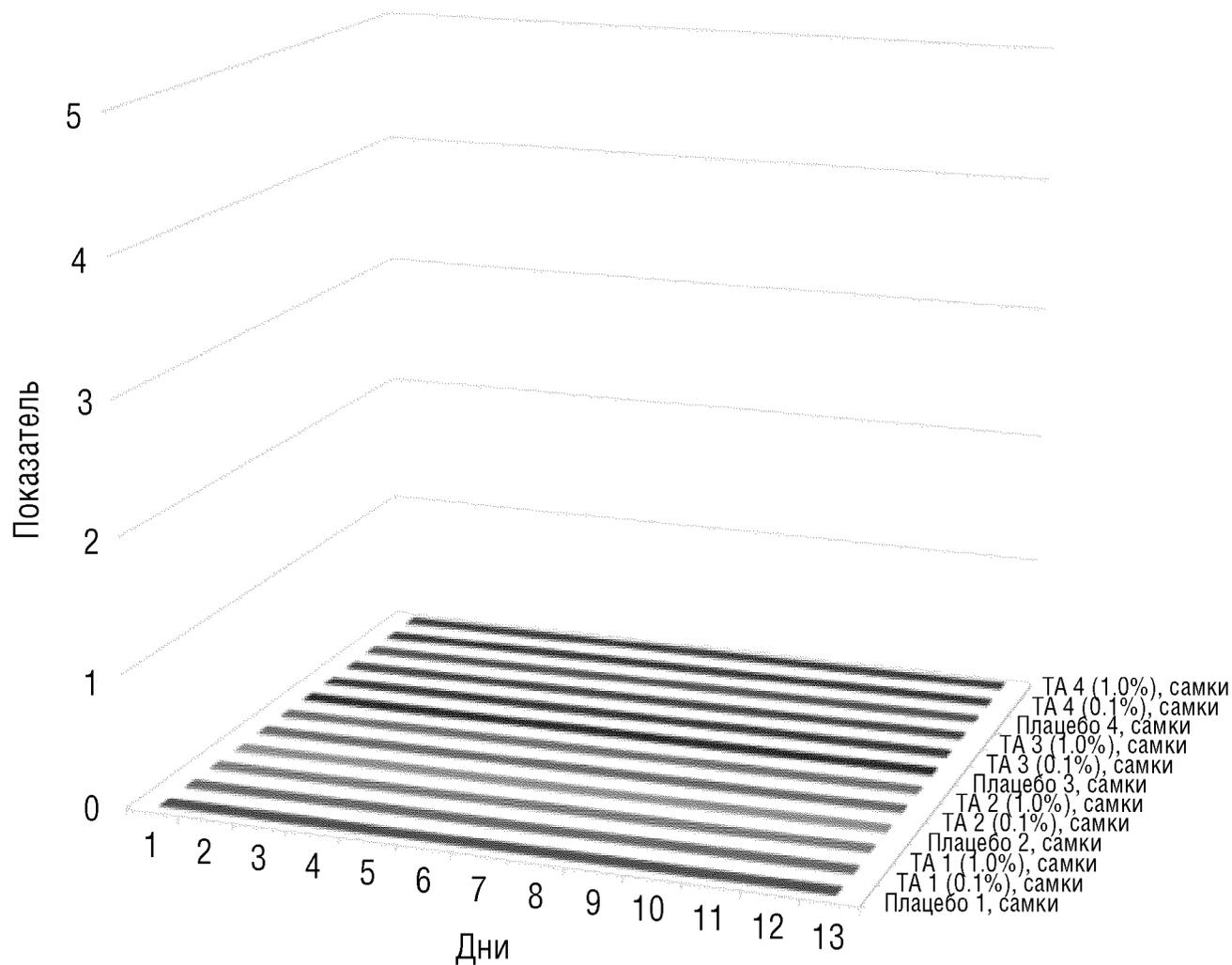


1/16

580707

ФИГ.1В

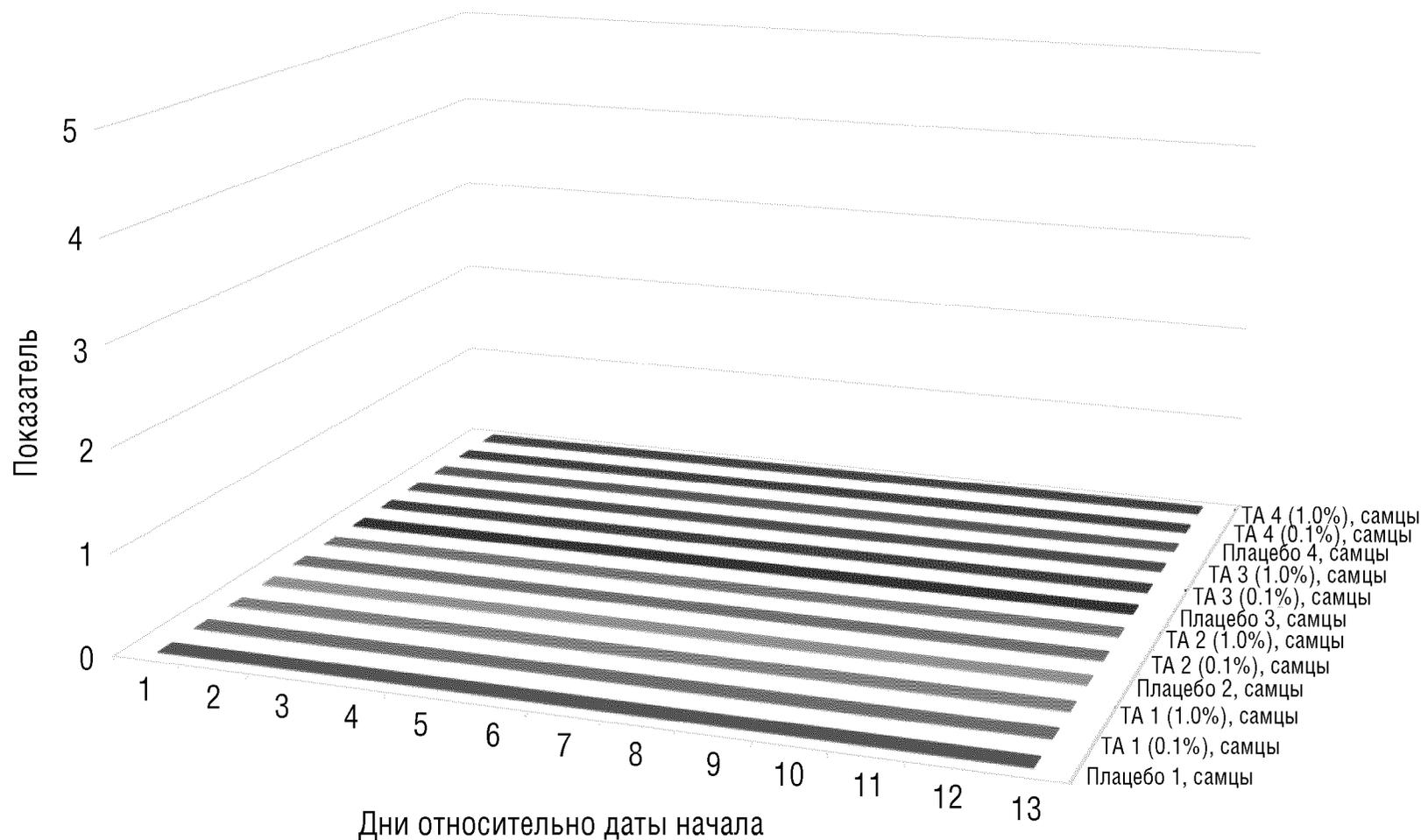
Показатель эритематозного раздражения (самки)



- Плaцебо 1 (самки)
- ТА 1 (0.1%), самки
- ТА 1 (1.0%), самки
- Плaцебо 2 (самки)
- ТА 2 (0.1%), самки
- ТА 2 (1.0%), самки
- Плaцебо 3 (самки)
- ТА 3 (0.1%), самки
- ТА 3 (1.0%), самки
- Плaцебо 4, самки
- ТА 4 (0.1%), самки
- ТА 4 (1.0%), самки

ФИГ.1С

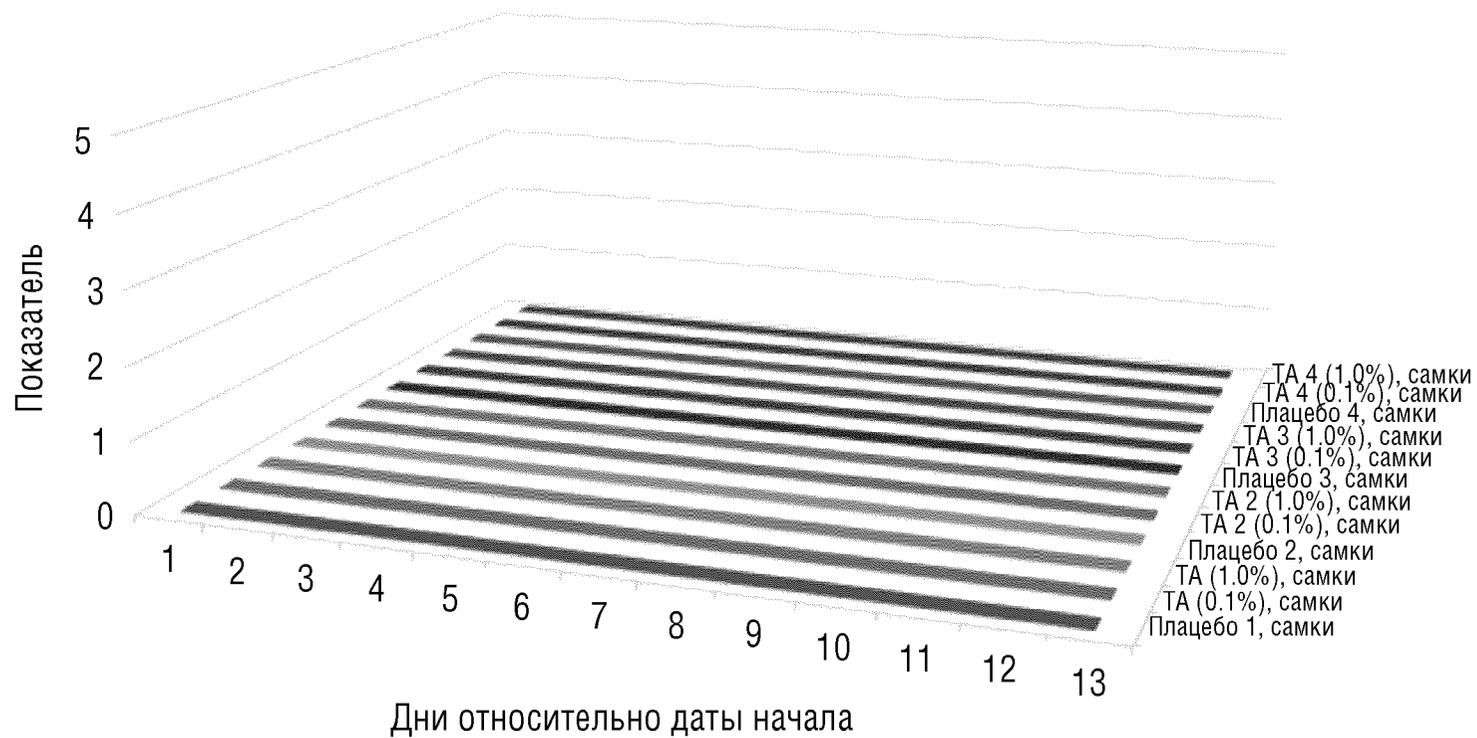
Показатель раздражения по отеку (самцы)



- Плацебо 1, самцы
- ТА 1 (0.1%), самцы
- ТА 1 (1.0%), самцы
- Плацебо 2, самцы
- ТА 2 (0.1%), самцы
- ТА 2 (1.0%), самцы
- Плацебо 3, самцы
- ТА 3 (0.1%), самцы
- ТА 3 (1.0%), самцы
- Плацебо 4, самцы
- ТА 4 (0.1%), самцы
- ТА 4 (1.0%), самцы

ФИГ.1D

Показатель раздражения по отеку (самки)



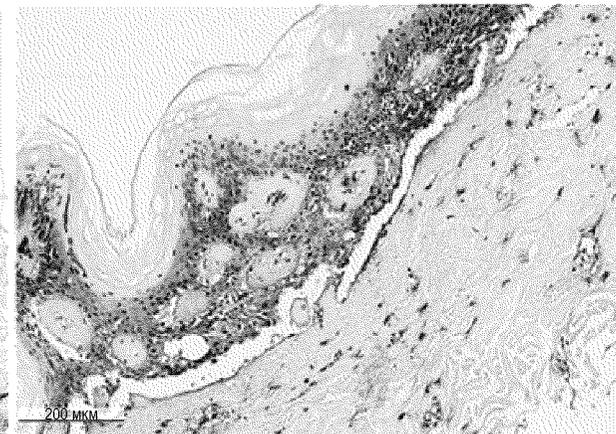
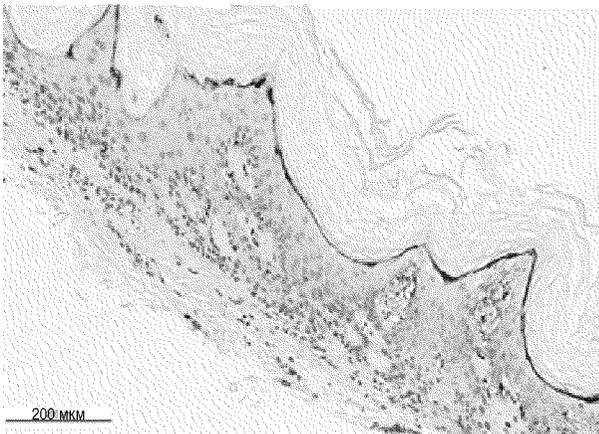
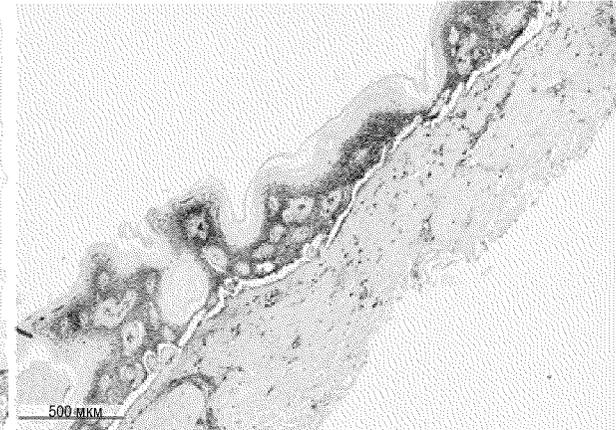
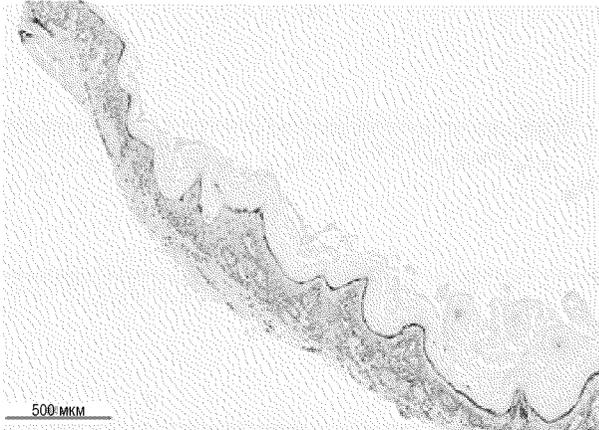
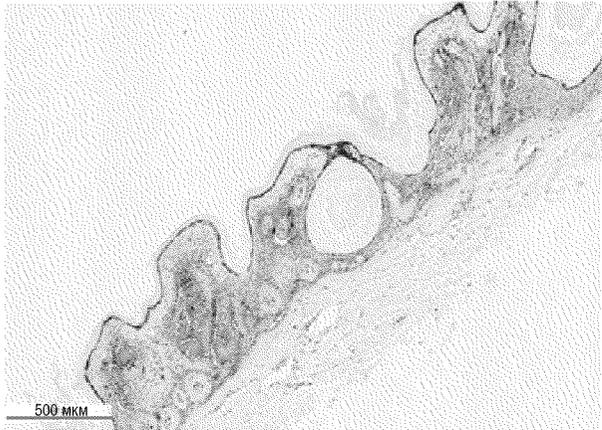
- Плaцебо 1, самки ■ ТА 1 (0.1%), самки ■ ТА 1 (1.0%), самки ■ Плaцебо 2, самки ■ ТА 2 (0.1%), самки ■ ТА 2 (1.0%), самки
- Плaцебо 3, самки ■ ТА 3 (0.1%), самки ■ ТА 3 (1.0%), самки ■ Плaцебо 4, самки ■ ТА 4 (0.1%), самки ■ ТА 4 (1.0%), самки

ФИГ.2

Без обработки

Носитель

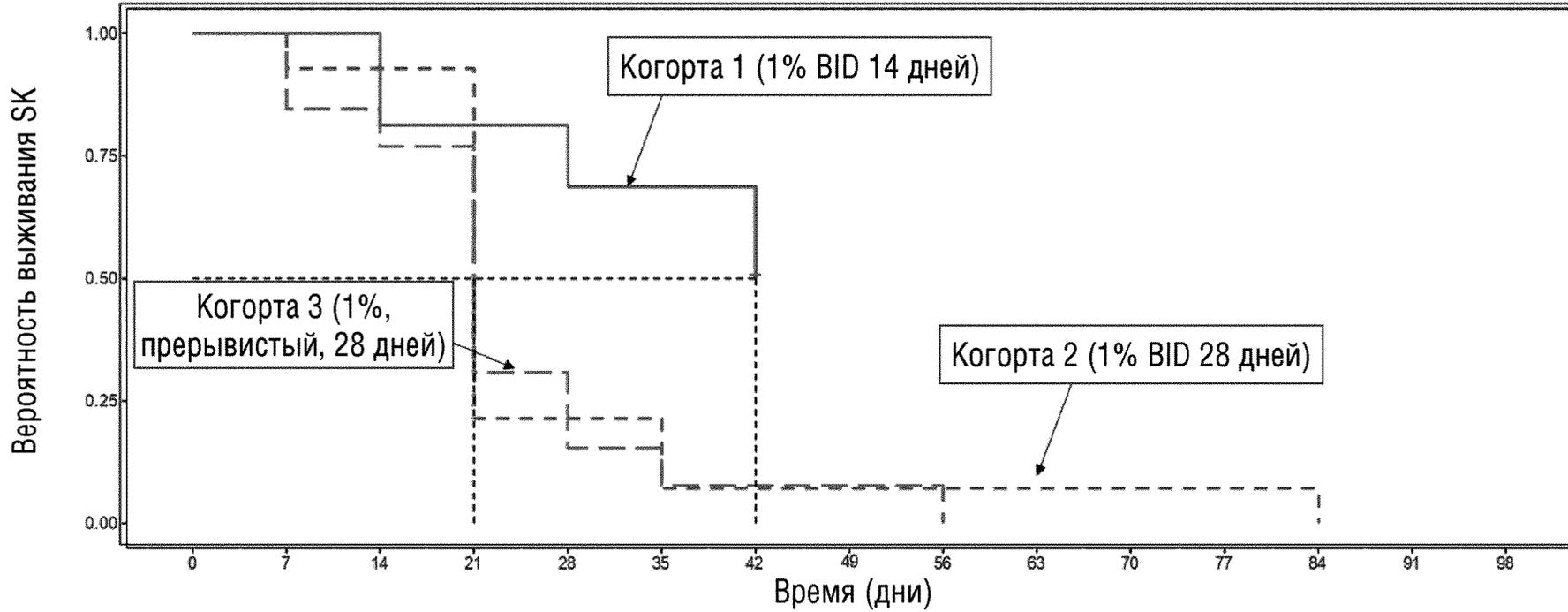
Композиция примера 5 -
1% соединения 1



ФИГ.3А

График КМ ответа (снижение на 1 балл показателя PLA) по когортам

Страта — Когорта 1 — Когорта 2 — Когорта 3



6/16

Количество с риском (количество явлений)

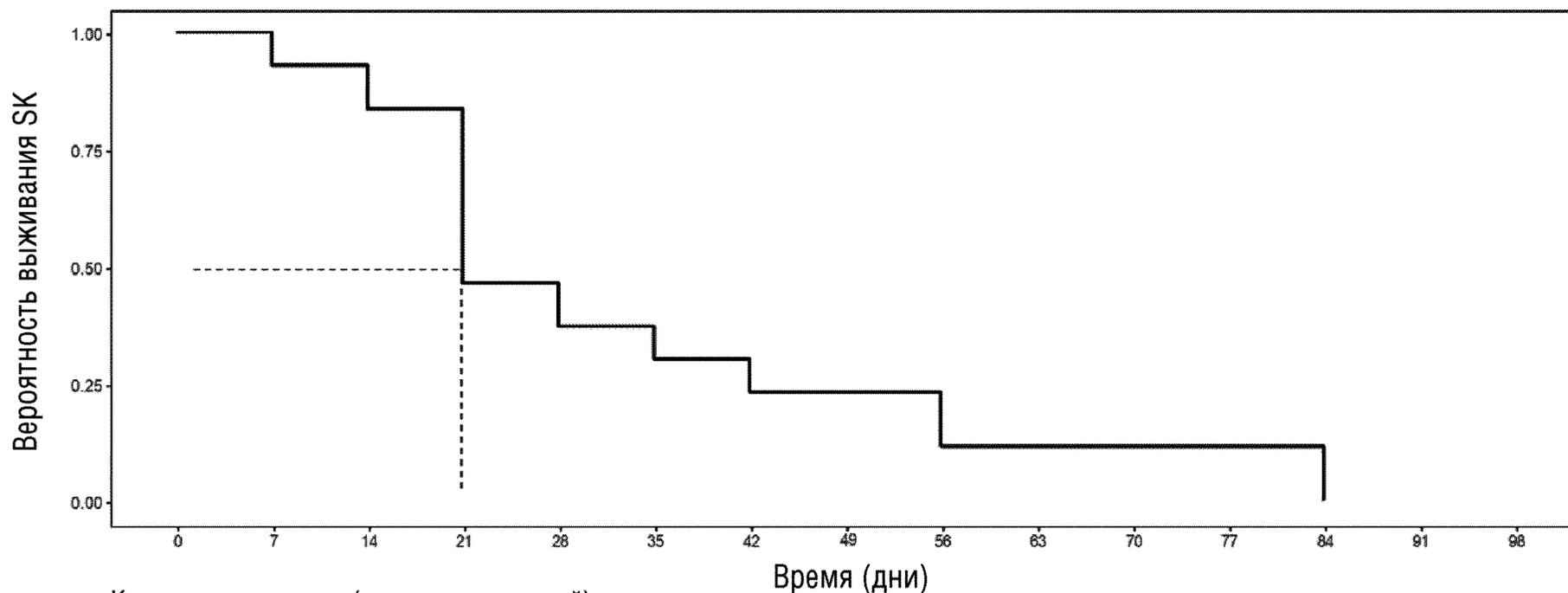
| | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------|---------------------|--------|--------|--------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Страта | когорта - Когорта 1 | 16 (0) | 16 (0) | 16 (3) | 13 (3) | 13 (5) | 11 (5) | 11 (8) | 0 (8) | 0 (8) | 0 (8) | 0 (8) | 0 (8) | 0 (8) | 0 (8) |
| | когорта - Когорта 2 | 14 (0) | 14 (1) | 13 (1) | 13 (11) | 3 (11) | 3 (13) | 1 (13) | 1 (13) | 1 (13) | 1 (13) | 1 (13) | 1 (14) | 0 (14) | 0 (14) |
| | когорта - Когорта 3 | 13 (0) | 13 (2) | 11 (3) | 10 (9) | 4 (11) | 2 (12) | 1 (12) | 1 (12) | 1 (13) | 0 (13) | 0 (13) | 0 (13) | 0 (13) | 0 (13) |
| | | 0 | 7 | 14 | 21 | 28 | 35 | 42 | 49 | 56 | 63 | 70 | 77 | 84 | 91 |

Время (дни)

ФИГ.3В

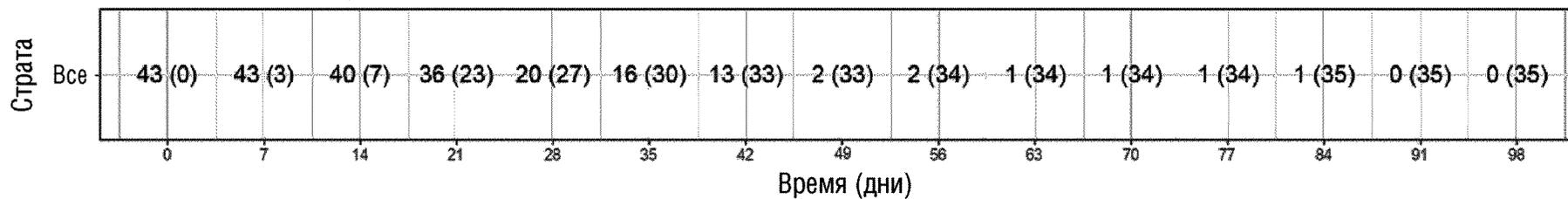
График КМ ответа (снижение на 1 балл показателя PLA) во всех когортах

Страта ≠ Все



7/16

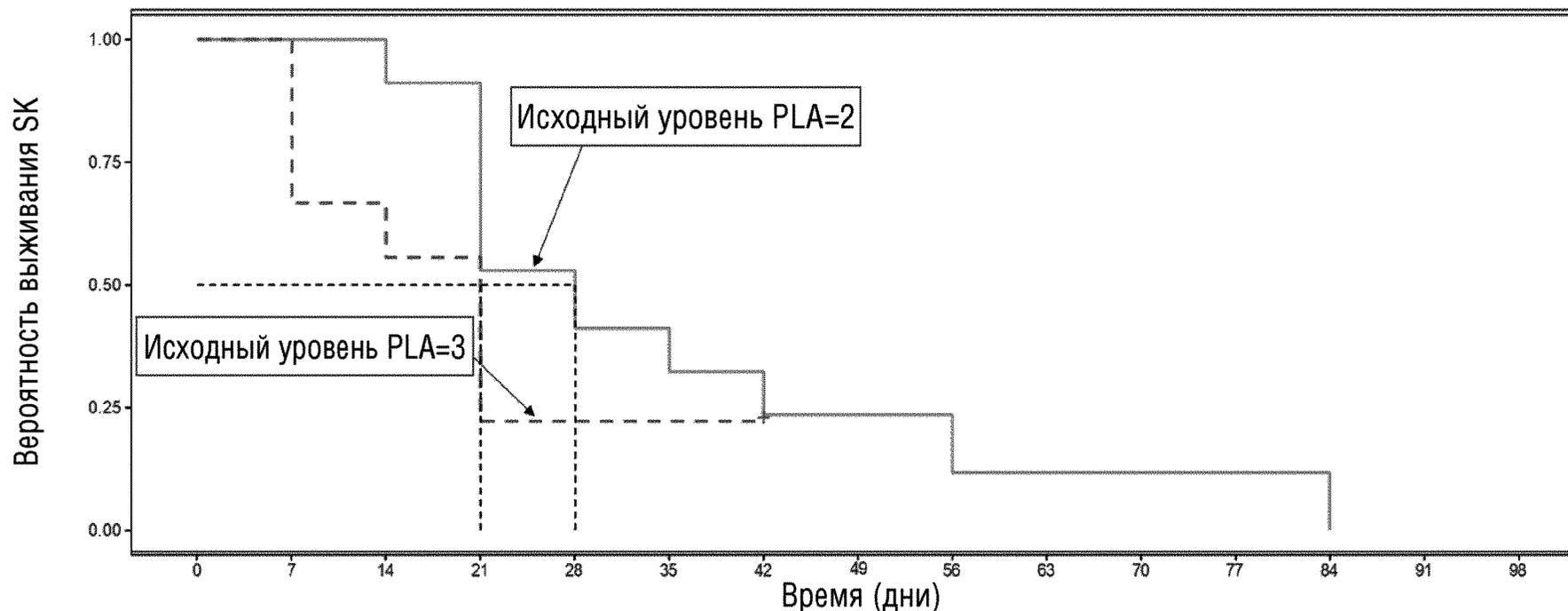
Количество с риском (количество явлений)



ФИГ.3С

График КМ ответа (снижение на 1 балл показателя PLA по сравнению с исходным уровнем) по исходному уровню PLA

Страта — Исходный уровень PLA=2 — Исходный уровень PLA=3



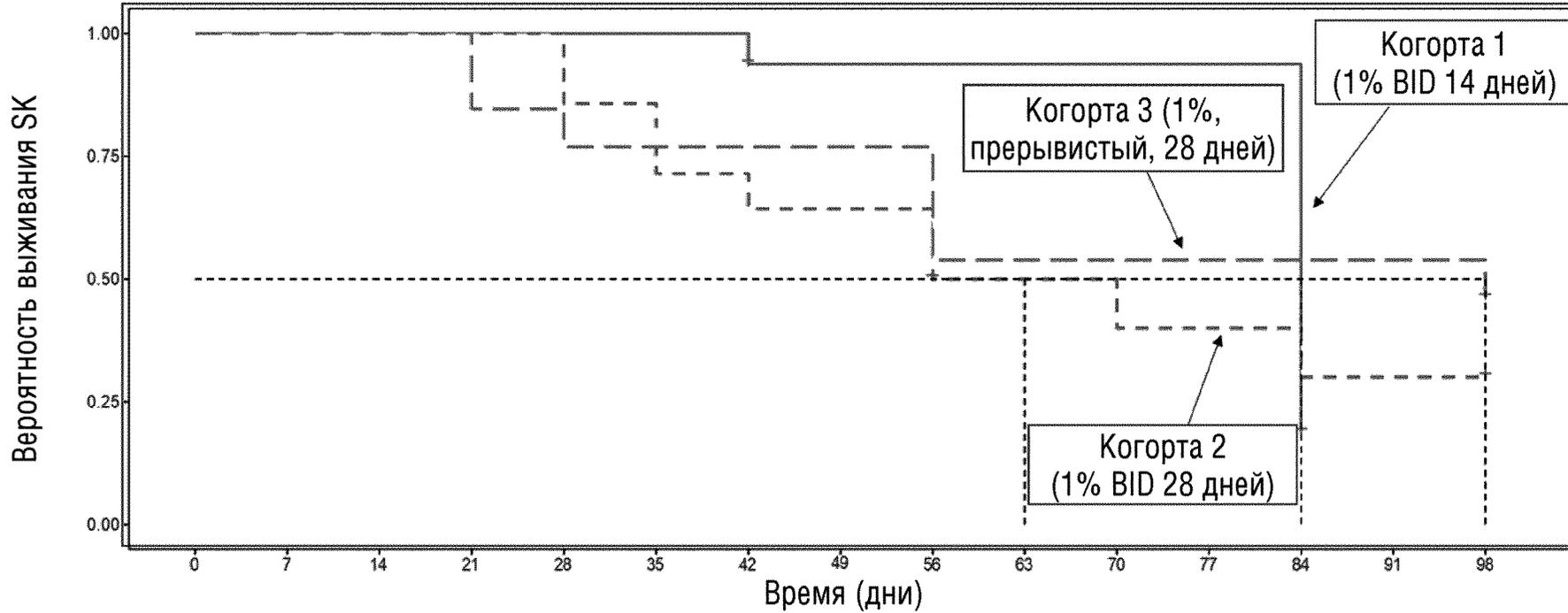
Количество с риском (количество явлений)

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------|------------------------|-------------|--------|--------|---------|---------|---------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Страта | Исходный уровень PLA 2 | 34 (0) | 34 (0) | 34 (3) | 31 (16) | 18 (20) | 14 (23) | 11 (26) | 2 (26) | 2 (27) | 1 (27) | 1 (27) | 1 (27) | 1 (28) | 0 (28) | 0 (28) |
| | Исходный уровень PLA 3 | 9 (0) | 9 (3) | 6 (4) | 5 (7) | 2 (7) | 2 (7) | 2 (7) | 0 (7) | 0 (7) | 0 (7) | 0 (7) | 0 (7) | 0 (7) | 0 (7) | 0 (7) |
| | | 0 | 7 | 14 | 21 | 28 | 35 | 42 | 49 | 56 | 63 | 70 | 77 | 84 | 91 | 98 |
| | | Время (дни) | | | | | | | | | | | | | | |

ФИГ.4А

График КМ ответа (снижение на 2 балла показателя PLA) по когортам

Страта — когорта = Когорта 1 — когорта = Когорта 2 — когорта = Когорта 3



9/16

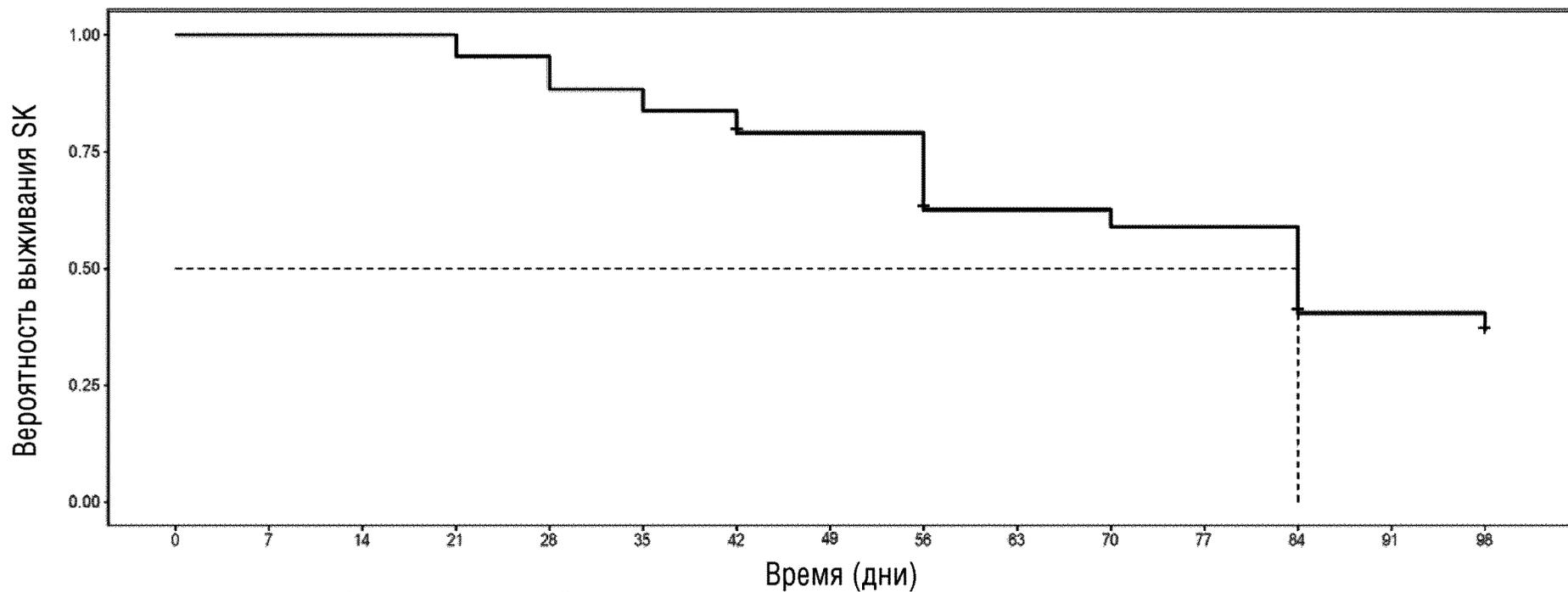
Количество с риском (количество явлений)

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------|---------------------|-------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----|
| Страта | когорта = Когорта 1 | 16 (0) | 16 (0) | 16 (0) | 16 (0) | 16 (0) | 16 (1) | 5 (1) | 5 (1) | 5 (1) | 5 (1) | 5 (1) | 5 (5) | 0 (5) | 0 (5) | |
| когорта = Когорта 2 | 14 (0) | 14 (0) | 14 (0) | 14 (0) | 14 (2) | 12 (4) | 10 (5) | 9 (5) | 9 (7) | 5 (7) | 5 (8) | 4 (8) | 4 (9) | 3 (9) | 3 (9) | |
| когорта = Когорта 3 | 13 (0) | 13 (0) | 13 (0) | 13 (2) | 11 (3) | 10 (3) | 10 (3) | 10 (3) | 10 (6) | 7 (6) | 7 (6) | 7 (6) | 7 (6) | 7 (6) | 7 (7) | |
| | | 0 | 7 | 14 | 21 | 28 | 35 | 42 | 49 | 56 | 63 | 70 | 77 | 84 | 91 | 98 |
| | | Время (дни) | | | | | | | | | | | | | | |

ФИГ.4В

График КМ ответа (снижение на 2 балла показателя PLA) во всех когортах

Страта * Все



10/16

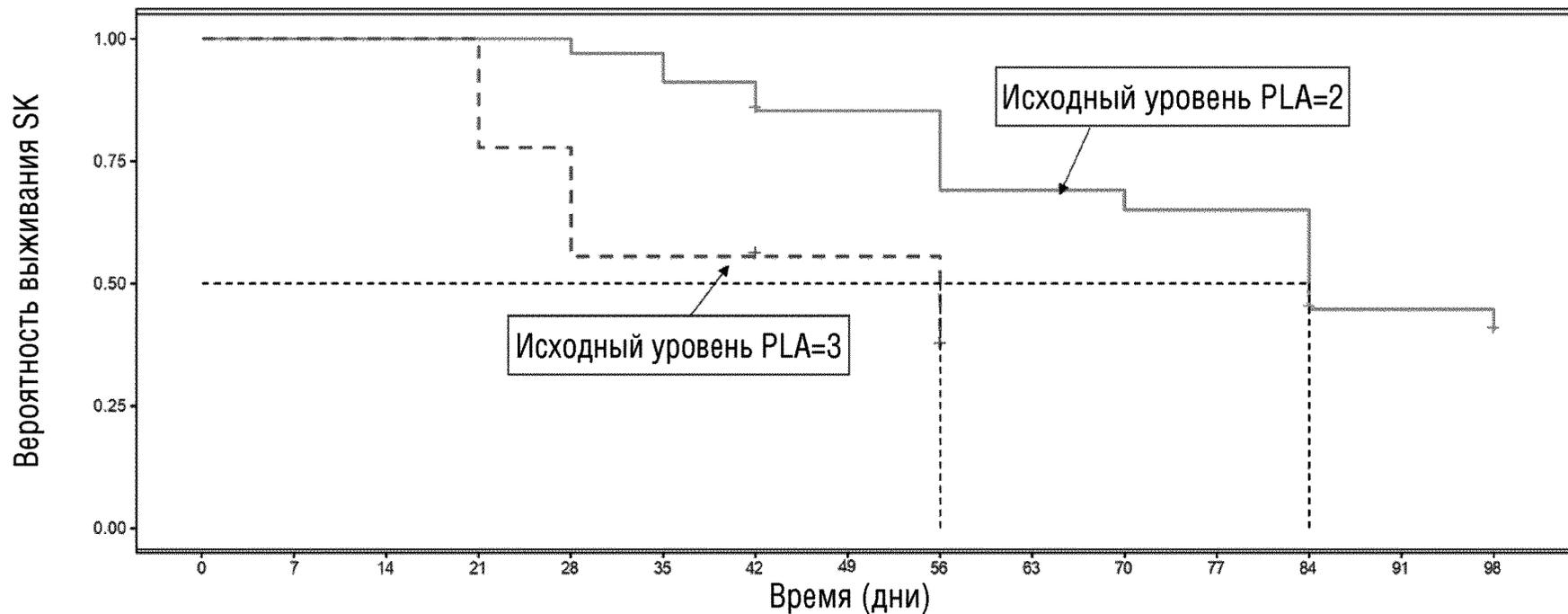
Количество с риском (количество явлений)



ФИГ.4С

График КМ ответа (снижение на 2 балла показателя PLA) по исходному уровню PLA

Страта \pm Исходный уровень PLA=2 \pm Исходный уровень PLA=3

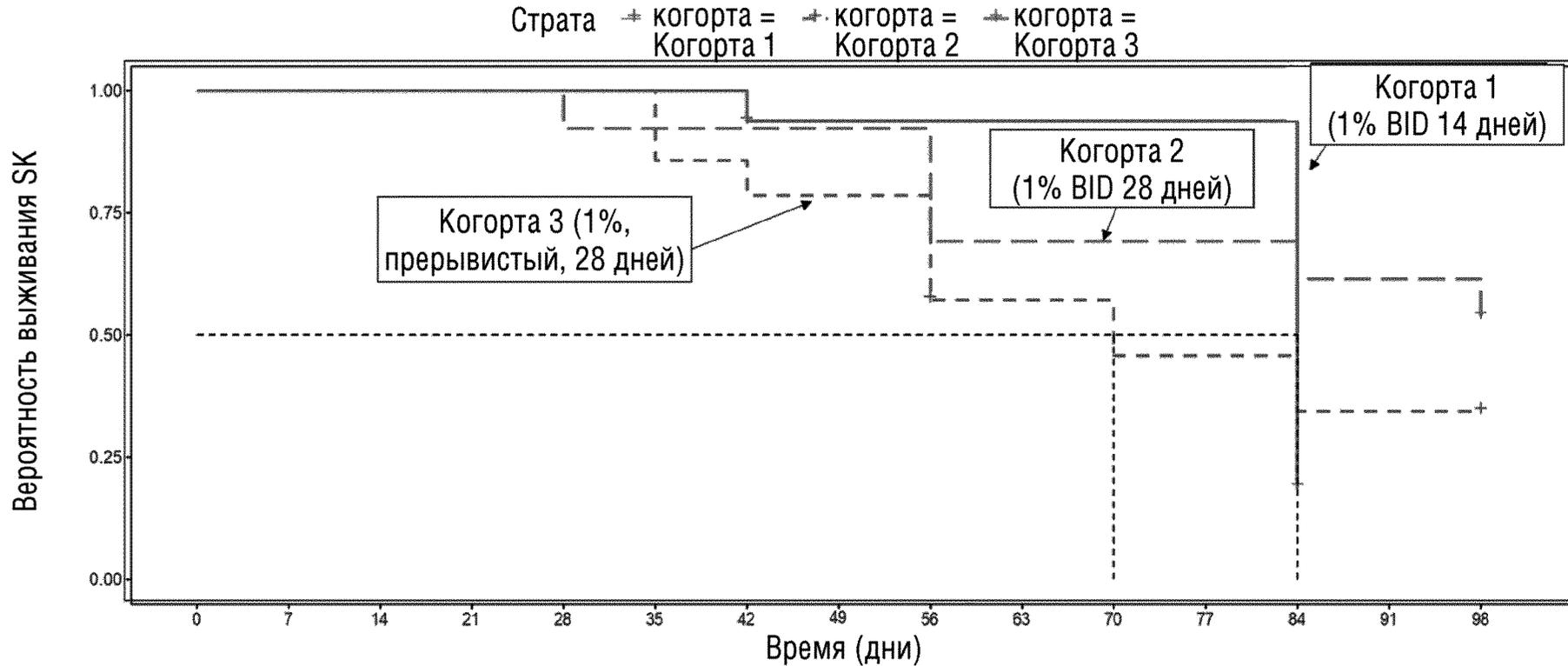


Количество с риском (количество явлений)

| Страта | 0 | 7 | 14 | 21 | 28 | 35 | 42 | 49 | 56 | 63 | 70 | 77 | 84 | 91 | 98 |
|------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Исходный уровень PLA 2 | 34 (0) | 34 (0) | 34 (0) | 34 (0) | 34 (1) | 33 (3) | 31 (5) | 21 (5) | 21 (9) | 17 (9) | 17 (10) | 16 (10) | 16 (15) | 10 (15) | 10 (16) |
| Исходный уровень PLA 3 | 9 (0) | 9 (0) | 9 (0) | 9 (2) | 7 (4) | 5 (4) | 5 (4) | 3 (4) | 3 (5) | 0 (5) | 0 (5) | 0 (5) | 0 (5) | 0 (5) | 0 (5) |

ФИГ.5А

График КМ ответа (снижение показателя PLA до 0) по когортам

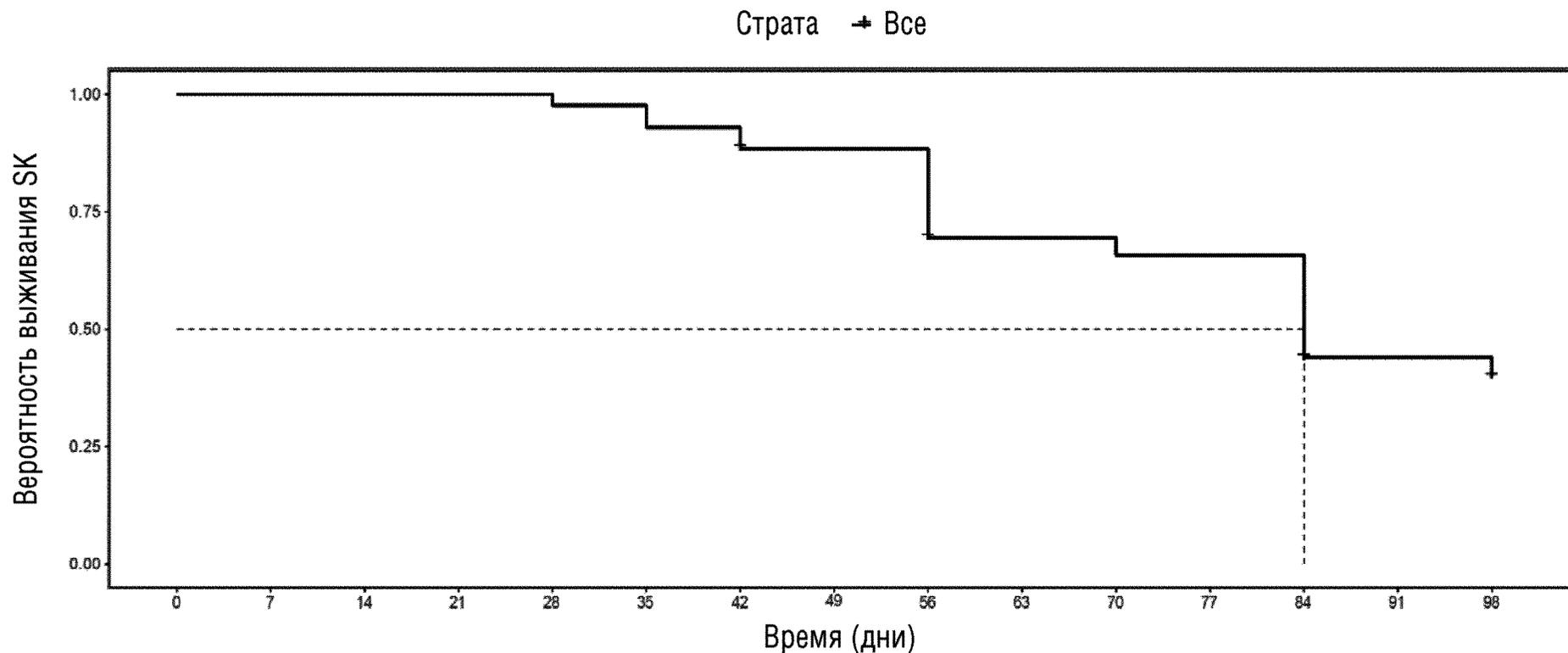


Количество с риском (количество явлений)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------|---------------------|-------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--|
| Страта | когорта = Когорта 1 | 16 (0) | 16 (0) | 16 (0) | 16 (0) | 16 (0) | 16 (0) | 16 (1) | 5 (1) | 5 (1) | 5 (1) | 5 (1) | 5 (1) | 5 (5) | 0 (5) | 0 (5) | |
| | когорта = Когорта 2 | 14 (0) | 14 (0) | 14 (0) | 14 (0) | 14 (0) | 14 (2) | 12 (3) | 11 (3) | 11 (6) | 5 (6) | 5 (7) | 4 (7) | 4 (8) | 3 (8) | 3 (8) | |
| | когорта = Когорта 3 | 13 (0) | 13 (0) | 13 (0) | 13 (0) | 13 (1) | 12 (1) | 12 (1) | 12 (1) | 12 (4) | 9 (4) | 9 (4) | 9 (4) | 9 (5) | 8 (5) | 8 (6) | |
| | | 0 | 7 | 14 | 21 | 28 | 35 | 42 | 49 | 56 | 63 | 70 | 77 | 84 | 91 | 98 | |
| | | Время (дни) | | | | | | | | | | | | | | | |

ФИГ.5В

График КМ ответа (снижение PLA до 0) во всех когортах



13/16

Количество с риском (количество явлений)

| Время (дни) | Количество с риском | Количество явлений |
|-------------|---------------------|--------------------|
| 0 | 43 | (0) |
| 7 | 43 | (0) |
| 14 | 43 | (0) |
| 21 | 43 | (0) |
| 28 | 43 | (1) |
| 35 | 42 | (3) |
| 42 | 40 | (5) |
| 49 | 28 | (5) |
| 56 | 28 | (11) |
| 63 | 19 | (11) |
| 70 | 19 | (12) |
| 77 | 18 | (12) |
| 84 | 18 | (18) |
| 91 | 11 | (18) |
| 98 | 11 | (19) |

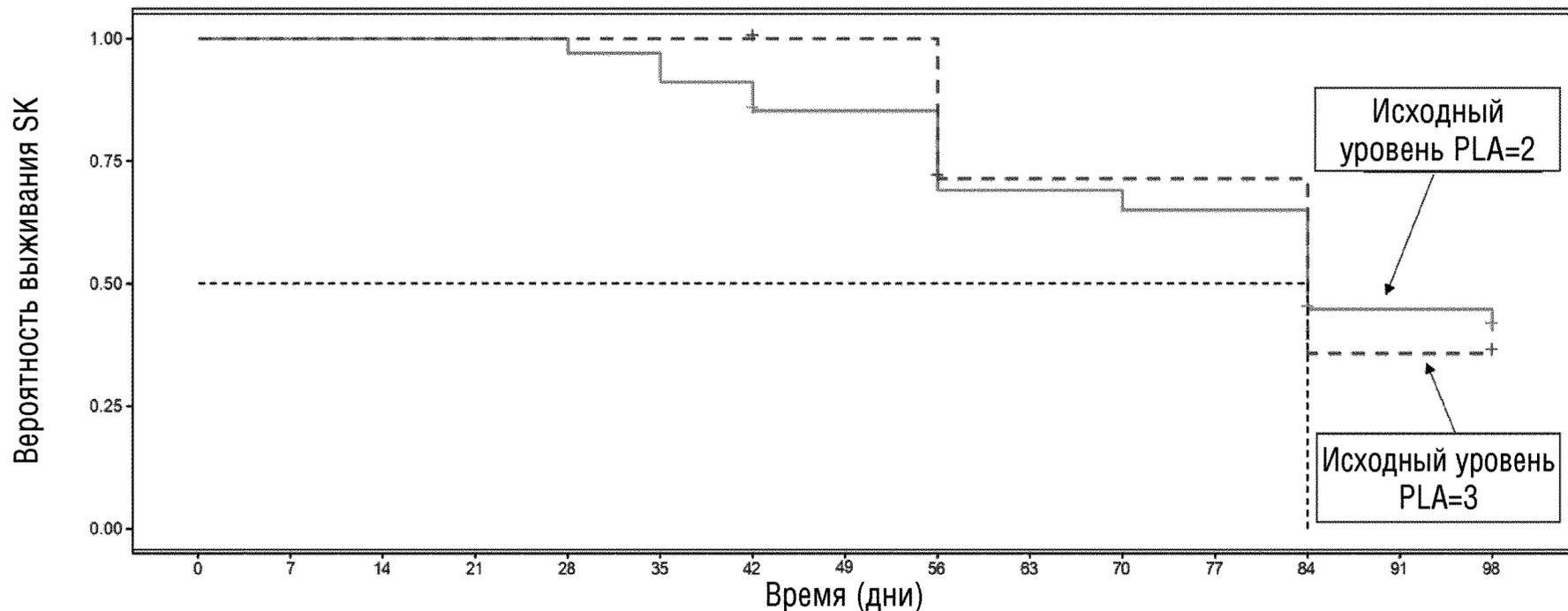
Страта

Все

ФИГ.5С

График КМ ответа (снижение показателя PLA до 0) по исходному уровню PLA

Страта — Исходный уровень PLA=2 — Исходный уровень PLA=3

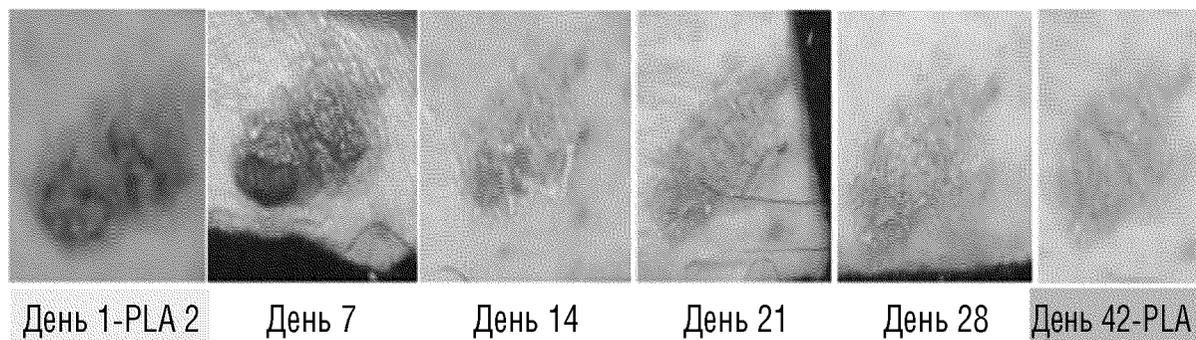


Количество с риском (количество явлений)

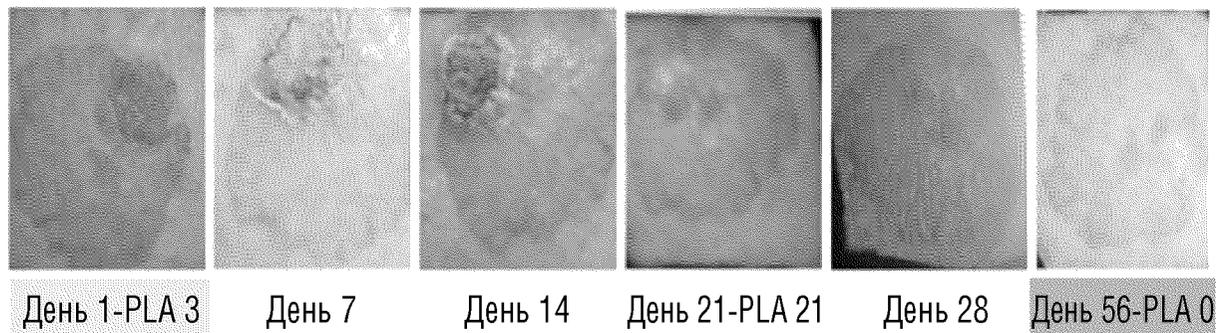
| Время (дни) | Исходный уровень PLA 2 | Исходный уровень PLA 3 |
|-------------|------------------------|------------------------|
| 0 | 34 (0) | 9 (0) |
| 7 | 34 (0) | 9 (0) |
| 14 | 34 (0) | 9 (0) |
| 21 | 34 (0) | 9 (0) |
| 28 | 34 (1) | 9 (0) |
| 35 | 33 (3) | 9 (0) |
| 42 | 31 (5) | 9 (0) |
| 49 | 21 (5) | 7 (0) |
| 56 | 21 (9) | 7 (2) |
| 63 | 17 (9) | 2 (2) |
| 70 | 17 (10) | 2 (2) |
| 77 | 16 (10) | 2 (2) |
| 84 | 16 (15) | 2 (3) |
| 91 | 10 (15) | 1 (3) |
| 98 | 10 (16) | 1 (3) |

ФИГ.6

211-0704-SKLT C - PLA с 2 до 1
Когорта 1, VID, 14 дней



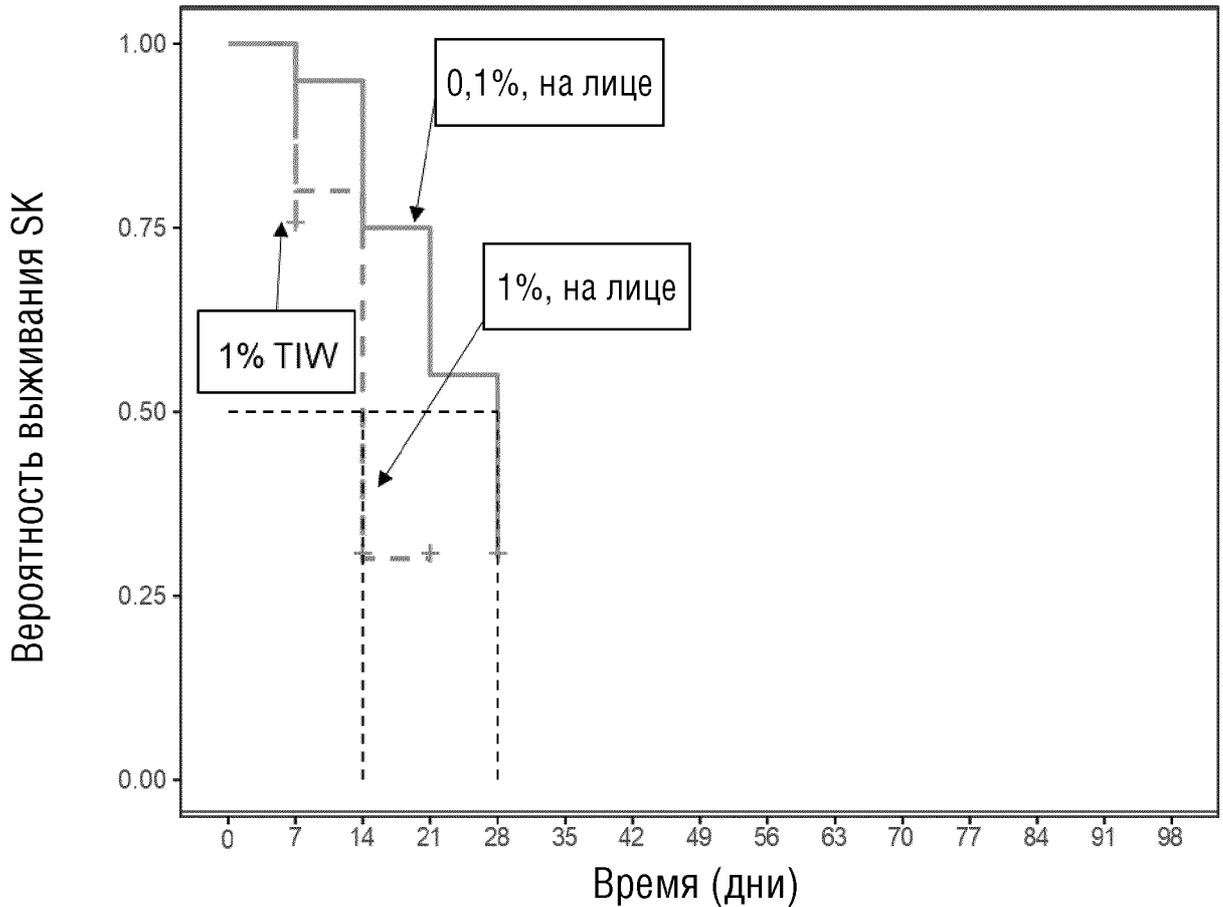
211-0710-SKLT A - PLA с 3 до 0
Когорта 2, VID, 28 дней



ФИГ.7

График КМ ответа (снижение PLA на один балл) по когортам

Страта \pm 0,1%, на лице \pm 1%, на лице \pm 1%, TIW



Количество с риском (количество явлений)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------|---------------|-------------|--------|---------|--------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Страта | 0,1%, на лице | 20 (0) | 20 (1) | 19 (5) | 15 (9) | 11 (14) | 0 (14) | 0 (14) | 0 (14) | 0 (14) | 0 (14) | 0 (14) | 0 (14) | 0 (14) | 0 (14) | 0 (14) | 0 (14) | 0 (14) |
| | 1%, на лице | 20 (0) | 20 (4) | 16 (14) | 4 (14) | 0 (14) | 0 (14) | 0 (14) | 0 (14) | 0 (14) | 0 (14) | 0 (14) | 0 (14) | 0 (14) | 0 (14) | 0 (14) | 0 (14) | 0 (14) |
| | 1% TIW | 4 (0) | 4 (1) | 0 (1) | 0 (1) | 0 (1) | 0 (1) | 0 (1) | 0 (1) | 0 (1) | 0 (1) | 0 (1) | 0 (1) | 0 (1) | 0 (1) | 0 (1) | 0 (1) | 0 (1) |
| | | 0 | 7 | 14 | 21 | 28 | 35 | 42 | 49 | 56 | 63 | 70 | 77 | 84 | 91 | 98 | | |
| | | Время (дни) | | | | | | | | | | | | | | | | |