

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202491432** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.09.24

(22) Дата подачи заявки
2022.12.04

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 9/113 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/18 (2017.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01)
A61P 17/12 (2006.01)
A61P 17/14 (2006.01)

(54) **НОВЫЕ СОСТАВЫ РУКСОЛИТНИБА ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ С
ОРГАНИЧЕСКИМ АМИННЫМ рН-РЕГУЛИРУЮЩИМ АГЕНТОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
КОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

(31) **17/541,601; 63/365,973**

(32) **2021.12.03; 2022.06.07**

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/080873**

(87) **WO 2023/102559 2023.06.08**

(71) Заявитель:
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
**Модепалли Нареш, Шетх Трупти
(US), Браун Марк, Эванс Чарльз,
Фидж Джеймс, Гуидали Флоренсия,
Макинтош Текашанелл, Кофр
Ванесса (GB)**

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

(57) Настоящее изобретение относится к составам для местного применения и способам лечения кожных заболеваний с помощью ингибитора JAK 1/2, которым является руksолитниб, или его фармацевтически приемлемой соли, и органического аминного рН-регулирующего агента. Кожные заболевания, подлежащие лечению, включают, помимо прочего, псориаз, atopический дерматит, алопецию, витилиго, синдром Рейтера, красный волосистый питириаз, простой буллезный эпидермолиз, ладонно-подошвенную кератодермию, врожденную пахионихию, множественную стеатоцистому, красный плоский лишай, кожную Т-клеточную лимфому, гнойный гидраденит, контактный дерматит, ихтиоз и нарушения кератинизации. Органический аминный рН-регулирующий агент представляет собой третичный амин или алканоламин.

A1

202491432

202491432

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581458EA/019

НОВЫЕ СОСТАВЫ РУКСОЛИТИНИБА ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ С ОРГАНИЧЕСКИМ АМИННЫМ pH-РЕГУЛИРУЮЩИМ АГЕНТОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Настоящая заявка испрашивает приоритет по заявке США № 17/541 601, поданной 3 декабря 2021 г., и предварительной заявке США № 63/365 973, поданной 7 июня 2022 г., содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Настоящее изобретение относится к составам для местного применения и способам лечения кожных заболеваний с применением ингибитора JAK 1/2, которым является руксолитиниб, или его фармацевтически приемлемой соли, и органического аминного pH-регулирующего агента.

Воспаление, опосредованное передатчиком сигнала Янус-киназой (JAK), является одной из важных характеристик аутоиммунных кожных заболеваний. Были разработаны ингибиторы Янус-киназы (JAK) как агенты для лечения воспалительных кожных заболеваний, включая атопический дерматит, очаговую алопецию, псориаз и витилиго. Например, ингибитор JAK 1/2, руксолитиниб, был одобрен для местного применения при лечении атопического дерматита и исследовался в клинических испытаниях для лечения витилиго и псориаза.

В современных составах руксолитиниба для местного применения используется фосфатная соль руксолитиниба, которая описана и запатентована в патенте США № 8 722 693, который включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме. Из-за кислой природы фосфатной соли кремы для местного применения обычно имеют низкий уровень pH. Кроме того, отчасти из-за растворимости фосфата руксолитиниба, зависящей от pH, составы с более высоким pH не изучались клинически, а концентрация действующего одобренного состава ограничена 1,5% масс. руксолитиниба фосфата в пересчете на свободное основание.

Неожиданно были обнаружены и описаны в настоящем документе составы руксолитиниба для местного применения с более высоким pH.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Как описано выше, руксолитиниба фосфат был одобрен в виде крема для местного применения в концентрации 1,5% масс. для лечения атопического дерматита и исследовался в клинических испытаниях для лечения витилиго и псориаза. Из-за кислой природы фосфатной соли продукт в виде крема обычно имеет низкий pH (например, pH не более 3,6). Продукт в виде крема одобрен с концентрацией 1,5% масс. фосфата руксолитиниба в пересчете на свободное основание, отчасти из-за зависящей от pH растворимости кислого руксолитиниба фосфата. Действительно, было показано, что растворимость руксолитиниба фосфата значительно выше в деионизированной воде (около 1,8% масс.), чем в буфере с pH 7 (0,03% масс.) (см. Пример 1).

Неожиданно были обнаружены и описаны в настоящем документе составы руксолитиниба для местного применения с более высоким рН. В этом открытии используется органический аминный агент, регулирующий рН, который позволяет достичь хорошей растворимости руксолитиниба в растворах и составах и при рН выше 4 (например, рН 5,5). В некоторых системах растворителей составов более высокая насыщенная растворимость руксолитиниба в составе неожиданно была достигнута за счет использования органического рН-регулирующего агента.

Кроме того, неожиданно было обнаружено, что составы, в которых используется органический рН-регулирующий агент могут доставлять более высокие количества руксолитиниба в дерму кожи по сравнению с составами без органического рН-регулирующего агента, даже несмотря на то, что составы, в которых использовался органический рН-регулирующий агент имели значительно более низкую эффективность руксолитиниба.

Кроме того, также было обнаружено, что применение комбинаций растворителей транскутол-Р-глицерин и вода-этанол синергически увеличивает растворимость руксолитиниба фосфата. Эти комбинации растворителей пригодны для приготовления новых составов руксолитиниба.

Соответственно, в настоящем изобретении предлагается состав для местного применения для лечения кожного заболевания, содержащий ингибитор JAK 1/2, которым является руксолитиниб, или его фармацевтически приемлемая соль, и органический аминный рН-регулирующий агент. В настоящем изобретении дополнительно предлагается органический аминный рН-регулирующий агент, который представляет собой третичный амин или алканоламин. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения алканоламин представляет собой ди- или триалканоламин. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения алканоламин представляет собой триалканоламин.

В настоящем изобретении также предлагается состав, в котором ингибитор JAK 1/2 представляет собой фармацевтически приемлемую соль руксолитиниба. В настоящем изобретении также предлагается состав, в котором ингибитор JAK 1/2 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой руксолитиниба фосфат. В настоящем изобретении также предлагается состав, в котором ингибитор JAK 1/2 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой сульфат руксолитиниба. В настоящем изобретении также предлагается состав, в котором ингибитор JAK 1/2 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой малеат руксолитиниба. Признано, что органический рН-регулирующий агент может взаимодействовать с кислыми солями руксолитиниба, такими как руксолитиниба фосфат, что потенциально приводит к образованию свободного основания руксолитиниба или других сложных смесей. Таким образом, предполагается, что варианты осуществления и формула настоящего изобретения, в которых упоминаются соли руксолитиниба, включая руксолитиниба фосфат, охватывают такие виды или смеси.

В настоящем изобретении предлагается состав, который содержит от около 0,05% до около 3,0% или от около 0,05% до около 1,5% масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание. Кроме того, например, настоящем изобретении предлагается состав, который содержит около 0,05%, около 0,06%, около 0,07%, около 0,08%, около 0,09%, около 0,1%, около 0,15%, около 0,2%, около 0,25%, около 0,3%, около 0,35%, около 0,4%, около 0,45%, около 0,5%, около 0,55%, около 0,6%, около 0,65%, около 0,7%, около 0,75%, около 0,8%, около 0,85%, около 0,9%, около 0,95%, около 1,0%, около 1,05%, около 1,1%, около 1,15%, около 1,2%, около 1,25%, около 1,3%, около 1,35%, около 1,4%, около 1,45%, около 1,5%, около 1,55%, около 1,6%, около 1,65%, около 1,7%, около 1,75%, около 1,8%, около 1,85%, около 1,9%, около 1,95%, около 2,0%, около 2,5% или около 3,0% по массе состава в расчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении предлагается состав, который находится в форме, выбранной из крема, лосьона, пены или пенящегося состава, спрея (например, спрея с помпой), водного геля, неводного геля и эмульгированного геля. В настоящем изобретении предлагается состав, который представляет собой крем или лосьон.

В настоящем изобретении также предлагается состав, дополнительно содержащий один или большее количество из следующих компонентов: вода, масляный компонент, эмульгатор или стабилизатор, а также растворитель. В настоящем изобретении предлагается состав, в котором вода присутствует в количестве от около 5% до около 90%, от около 10% до около 80%, от около 10% до около 70%, от около 10% до около 60%, от около 20% до около 70%, от около 20% до около 60% или от около 20% до около 50% по массе состава. В настоящем изобретении предлагается состав, в котором масляный компонент присутствует в количестве от около 5% до около 90%, от около 5% до около 80%, от около 5% до около 70%, от около 5% до около 60%, от около 5% до около 50% или от около 5% до около 40% по массе состава. В настоящем изобретении предлагается состав, в котором эмульгатор или стабилизатор присутствует в количестве от около 1% до около 30% или от около 5% до около 25% по массе состава. В настоящем изобретении предлагается состав, в котором растворитель составляет от около 5% до около 20%, от около 2% до около 30%, от около 5% до около 30%, от около 5% до около 25%, от около 5% до около 20% или от около 10% до около 20% по массе фармацевтического состава.

В настоящем изобретении предлагается состав, дополнительно содержащий один или большее количество стабилизирующих агентов и антиоксидантов.

В настоящем изобретении предлагается состав, имеющий pH 4 или выше. В настоящем изобретении предлагается состав, имеющий pH от около 4,0 до около 8,0, от около 4,0 до около 7,0, от около 4,0 до около 6,0, от около 5,0 до около 8,0, от около 5,5 до около 7,5, от около 5,5 до около 7,0, от около 5,5 до около 6,5, от около 5,0 до около 6,0, а также около 5,5. В настоящем изобретении предлагается аминный pH-регулирующий агент независимо выбран из троламина, триса, этаноламина, диэтанолламина, аммиака, диизопропаноламина, 1-амино-2-пропанола, 2-амино-2-этил-1,3-пропандиола, 2-амино-2-

метил-1-пропанола, диизопропиламина, имидазола и пиридина. В настоящем изобретении предлагается состав, в котором аминный рН-регулирующий агент представляет собой троламин. В настоящем изобретении предлагается состав, в котором доведение рН до $>5,5\%$ с помощью троламина увеличивало нагрузку лекарственного средства до $> 8\%$ масс.

В настоящем изобретении предлагается состав, дополнительно содержащий один или большее количество из следующих агентов: рН-регулирующие агенты, хелатирующие агенты, консерванты, соразтворители, усилители проникновения, увлажнители, загустители, гелеобразующие агенты, агенты, повышающие вязкость, поверхностно-активные вещества, пропелленты, ароматизаторы, красители и любая их комбинация.

В настоящем изобретении предлагается состав, в котором органический аминный рН-регулирующий агент, представляет собой троламин и дополнительно содержит транскутол Р и глицерин. В настоящем изобретении предлагается органический аминный рН-регулирующий агент, который представляет собой троламин и дополнительно содержит этанол и воду.

В настоящем изобретении дополнительно предлагается способ лечения кожного заболевания у пациента, нуждающегося в этом, включающий местное нанесение на пораженный участок пациента состава для местного применения, содержащего ингибитор JAK 1/2, которым является руксолитиниб, или его фармацевтически приемлемая соль, и органический аминный рН-регулирующий агент. В настоящем изобретении предлагается ингибитор JAK 1/2 или его фармацевтически приемлемая соль, который представляет собой руксолитиниба фосфат. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кожное заболевание представляет собой аутоиммунное или воспалительное кожное заболевание. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кожное заболевание представляет собой Th1- или Th17-ассоциированное кожное заболевание. В настоящем изобретении кожное заболевание опосредовано интерлейкином 22 (IL-22), C-X-C мотивов хемокина 10 (CXCL10), матричной металлопептидазой 12 (MMP12) или их комбинацией. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кожное заболевание опосредовано Defb4, S100a12 или Serpinb4. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кожное заболевания опосредовано филаггрином/FLG, лорицином/LOR, IL-31, TSLP, CAMP, CCL17, CCL22, DefB4a, гамма-интерфероном, IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-33, IL-4 или TNFSF18. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кожное заболевание выбрано из псориаза, атопического дерматита, алопеции, витилиго, синдрома Рейтера, красного волосистого лишая, простого буллезного эпидермолиза, ладонно-подошвенной кератодермии, врожденной пахионихии, множественной стеатоцистомы, плоского кожного лишая, кожной Т-клеточной лимфомы, гнойного гидраденита, контактного дерматита, а также ихтиоза. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кожное заболевание представляет собой розацеа, псориазический артрит, дермальный фиброз, морфеа, невус Шпиц, дерматофитию или обыкновенные угри (*acne vulgaris*). В настоящем

изобретении предлагается способ, при котором наблюдается синергетический эффект между ингибитором JAK1/2 или его фармацевтически приемлемой солью и аминным рН-регулирующим агентом.

В настоящем изобретении также предлагается способ, при котором состав вводят по меньшей мере один раз в день. В настоящем изобретении предлагается способ, при котором состав вводят по меньшей мере два раза в день.

В настоящем изобретении предлагается способ, при котором состав для местного применения находится в форме, выбранной из крема, лосьона, пены или пенящегося состава, спрея (например, спрея с помпой), водного геля, неводного геля и эмульгированного геля. В настоящем изобретении предлагается состав, представляющий собой крем или лосьон. В настоящем изобретении предлагается состав, имеющий рН от около 4,0 до около 8,0, от около 4,0 до около 7,0, от около 4,0 до около 6,0, от около 5,0 до около 8,0, от около 5,5 до около 7,5, от около 5,5 до около 7,0, от около 5,5 до около 6,5, от около 5,0 до около 6,0, а также около 5,5.

В настоящем изобретении предлагается способ, в котором органический аминный рН-регулирующий агент представляет собой третичный амин или алканоламин. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения алканоламин представляет собой ди- или триалканоламин. В настоящем изобретении предлагается способ, в котором аминный рН-регулирующий агент независимо выбран из троламина, триса, этаноламина, диэтанолламина, аммиака, диизопропаноламина, 1-амино-2-пропанола, 2-амино-2-этил-1,3-пропандиола, 2-амино-2-метил-1-пропанола, диизопропиламина, имидазола и пиридина. В настоящем изобретении предлагается аминный рН-регулирующий агент, который представляет собой троламин. В настоящем изобретении предлагается способ, в котором доведение рН до $>5,5\%$ с помощью троламина увеличивает загрузку лекарственного средства до $>8\%$ масс.

В настоящем изобретении предлагается состав, содержащий один или большее количество из следующих компонентов: вода, масляный компонент, эмульгатор или стабилизатор, а также растворитель. В настоящем изобретении предлагается состав, в котором вода составляет от около 5% до около 90%, от около 10% до около 80%, от около 10% до около 70%, от около 10% до около 60%, от около 20% до около 70%, от около 20% до около 60% или от около 20% до около 50% по массе фармацевтического состава. В настоящем изобретении предлагается состав, в котором масляный компонент составляет от около 5% до около 90%, от около 5% до около 80%, от около 5% до около 70%, от около 5% до около 60%, от около 5% до около 50% или от около 5% до около 40% по массе фармацевтического состава. В настоящем изобретении предлагается состав, в котором эмульгатор или стабилизатор составляет от около 1% до около 30% или от около 5% до около 25% по массе фармацевтического состава. В настоящем изобретении предлагается состав, в котором растворитель составляет от около 5% до около 20%, от около 2% до около 30%, от около 5% до около 30%, от около 5% до около 25%, от около 5% до около 20% или от около 10% до около 20% по массе фармацевтического состава.

В настоящем изобретении предлагается состав, дополнительно содержащий один или большее количество стабилизирующих агентов и антиоксидантов. В настоящем изобретении предлагается состав, дополнительно содержащий один или большее количество из следующих агентов: рН-регулирующие агенты, хелатирующие агенты, консерванты, соразтворители, усилители проникновения, увлажнители, загустители, гелеобразующие агенты, агенты, повышающие вязкость, поверхностно-активные вещества, пропелленты, ароматизаторы, красители и любая их комбинация. В настоящем изобретении предлагается состав, в котором органический аминный рН-регулирующий агент представляет собой троламин и дополнительно содержит транскутол Р и глицерин. В настоящем изобретении предлагается состав, в котором органический аминный рН-регулирующий агент представляет собой троламин и дополнительно содержит этанол и воду.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На ФИГ. 1 показано количество руксолитиниба, проникшего через эпидермис и дерму через 24 часа.

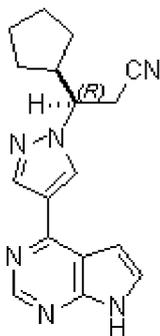
На ФИГ. 2 показано количество руксолитиниба, проникшего через кожу в рецепторный раствор в течение 24 часов.

ОПИСАНИЕ

В настоящем изобретении предлагаются составы для местного применения для лечения кожного заболевания, содержащие ингибитор JAK 1/2, которым является руксолитиниб, или его фармацевтически приемлемая соль, и органический аминный рН-регулирующий агент.

Ингибитор JAK 1/2

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор JAK 1/2 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой руксолитиниб. Руксолитиниб является ингибитором JAK1/JAK2. Руксолитиниб имеет значение IC_{50} менее 10 нМ при 1 мМ АТФ в отношении JAK1 и JAK2. Руксолитиниб можно получать с помощью процедуры, описанной в публикации US 7598257 (Пример 67), поданной 12 декабря 2006 г., которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки.



Руксолитиниб

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор JAK 1/2

или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой фармацевтически приемлемую соль руксолитиниба. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор JAK 1/2 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой сульфат руксолитиниба. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор JAK 1/2 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой малеат руксолитиниба.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой руксолитиниба фосфат. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор JAK или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль фосфорной кислоты руксолитиниба в соотношении 1:1. Руксолитиниб можно получить, как описано в патенте США 7 598 257 и в публикации патента США № 8 415 362, которые в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки. Соль фосфорной кислоты может быть получена, как описано в патенте U.S. 8 722 693, который включен в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор JAK 1/2 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль, при этом один или большее количество атомов водорода заменены атомами дейтерия.

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

Органический аминный рН-регулирующий агент

В настоящем изобретении предлагаются составы для местного применения для лечения кожного заболевания, содержащие ингибитор JAK 1/2, которым является

руксолитиниб, или его фармацевтически приемлемая соль, и органический аминный рН-регулирующий агент.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения органический аминный рН-регулирующий агент представляет собой третичный амин. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения органический аминный рН-регулирующий агент представляет собой алканоламин. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения алканоламин представляет собой ди- или триалканоламин. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения органический аминный рН-регулирующий агент независимо выбран из троламина, триса, этаноламина, диэтанолламина, аммиака, диизопропаноламина, 1-амино-2-пропанола, 2-амино-2-этил-1,3-пропандиола, 2-амино-2-метил-1-пропанола, диизопропиламина, имидазола и пиридина.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения органический аминный рН-регулирующий агент независимо выбран из троламина, этаноламина, диизопропаноламина, 2-амино-2-метил-1-пропанола, диизопропиламина, имидазола и пиридина.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения органический аминный рН-регулирующий агент независимо выбран из троламина, этаноламина, диэтанолламина, аммиака, диизопропаноламина, 2-амино-2-этил-1,3-пропандиола, 2-амино-2-метил-1-пропанола, диизопропиламина, имидазола и пиридина. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав для местного применения является неводным, а органический аминный рН-регулирующий агент независимо выбран из троламина, этаноламина, диэтанолламина, аммиака, диизопропаноламина, 2-амино-2-этил-1,3-пропандиола, 2-амино-2-метил-1-пропанола, диизопропиламина, имидазола и пиридина. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения органический аминный рН-регулирующий агент представляет собой троламин.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения органический аминный рН-регулирующий агент независимо выбран из троламина, этаноламина, диизопропаноламина, 2-амино-2-метил-1-пропанола, диизопропиламина, имидазола и пиридина. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав для местного применения содержит воду и растворитель, а органический аминный рН-регулирующий агент независимо выбран из троламина, этаноламина, диизопропаноламина, 2-амино-2-метил-1-пропанола, диизопропиламина, имидазола и пиридина. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит полиэтиленгликоль или пропиленгликоль, транскутол Р или их смеси. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода составляет от 30% до 70% по массе состава для местного применения. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода составляет от 40% до 60% по массе состава для местного применения. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель составляет от 40% до 80% по массе состава для местного применения. В

некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения органический аминный рН-регулирующий агент представляет собой троламин.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения органический аминный рН-регулирующий агент независимо выбран из троламина, этаноламина, диэтанолamina, аммиака, диизопропаноламина, 2-амино-2-этил-1,3-пропандиола, 2-амино-2-метил-1-пропанола, имидазола и пиридина. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав для местного применения содержит воду и растворитель, и органический аминный рН-регулирующий агент независимо выбран из троламина, этаноламина, диэтанолamina, аммиака, диизопропаноламина, 2-амино-2-этил-1,3-пропандиола, 2-амино-2-метил-1-пропанола, имидазола и пиридина. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель включает полиэтиленгликоль или пропиленгликоль, или их смеси. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель включает глицерин или транскутол Р или их смеси. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода составляет от 10% до 40% по массе состава для местного применения. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель составляет от 10% до 40% по массе состава для местного применения. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения органический аминный рН-регулирующий агент представляет собой троламин.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аминный рН-регулирующий агент представляет собой троламин.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения доведение рН состава до $>5,5\%$ с помощью троламина увеличивало загрузку лекарственного средства до $>8\%$ масс.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аминный рН-регулирующий агент присутствует в количестве, позволяющем регулировать рН состава, при этом состав имеет рН от около 4,0 до около 8,0, от около 4,0 до около 7,0, от около 4,0 до около 6,0, от около 5,0 до около 8,0, от около 5,5 до около 7,5, от около 5,5 до около 7,0, от около 5,5 до около 6,5, от около 5,0 до около 6,0, а также около 5,5. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав имеет рН от около 4,0 до около 8,0. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав имеет рН от около 4,0 до около 7,0. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав имеет рН от около 4,0 до около 6,0. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав имеет рН от около 5,0 до около 8,0. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав имеет рН от около 5,5 до около 7,5. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав имеет рН от около 5,5 до около 7,0. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав имеет рН от около 5,5 до около 6,5. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав имеет рН от около 5,0 до около 6,0. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав имеет рН около 5,5.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аминный рН-регулирующий агент присутствует в количестве до 11% масс. или до 2,6% масс. по массе состава. Кроме того, например, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аминный рН-регулирующий агент присутствует в количестве от около 0,25% до около 0,5%, от около 0,5% до около 0,75%, от около 0,75% до около 1%, от около 1% до около 1,25%, от около 1,25% до около 1,5%, от около 1,5% до около 1,75%, от около 1,75% до около 2%, от около 2% до около 2,25%, от около 2,25% до около 2,5%, от около 2,5% до около 2,6%, от около 2,6% до около 2,75%, от около 2,75% до около 3%, от около 3% до около 4%, от около 4% до около 5%, от около 5% до около 6%, от около 6% до около 7%, от около 7% до около 8%, от около 8% до около 9%, от около 9% до около 10%, от около 10% до около 11% масс. по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аминный рН-регулирующий агент присутствует в количестве до 5% масс. по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аминный рН-регулирующий агент присутствует в количестве до 4% масс. по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аминный рН-регулирующий агент присутствует в количестве до 3% масс. по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аминный рН-регулирующий агент присутствует в количестве до 2% масс. по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аминный рН-регулирующий агент присутствует в количестве от около 0,25% до 5% масс. по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аминный рН-регулирующий агент присутствует в количестве от около 0,5% до 5% масс. по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аминный рН-регулирующий агент присутствует в количестве от около 1% до 5% масс. по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аминный рН-регулирующий агент присутствует в количестве от около 2% до 5% масс. по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аминный рН-регулирующий агент присутствует в количестве от около 1% до 3% масс. по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аминный рН-регулирующий агент представляет собой троламин.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения органический аминный рН-регулирующий агент применяется без необходимости использования отдельного буферного раствора (например, буфера с лимонной кислотой/цитратом натрия). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения органический аминный рН-регулирующий агент является единственным используемым основным агентом для доведения рН. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения отдельного рН-буфера не существует.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения существует синергический эффект между ингибитором JAK 1/2 или его фармацевтически приемлемой солью и органическим аминным рН-регулирующим агентом.

В настоящем изобретении также предлагаются фармацевтические составы, при этом указанный состав имеет рН от около 4,0 до около 8,0, от около 4,0 до около 7,0, от около 4,0 до около 6,0, от около 5,0 до около 8,0, от около 5,5 до около 7,5, от около 5,5 до около 7,0, от около 5,5 до около 6,5, от около 5,0 до около 6,0, а также около 5,5. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав имеет рН от около 4,0 до около 8,0. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав имеет рН от около 4,0 до около 7,0. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав имеет рН от около 4,0 до около 6,0. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав имеет рН от около 5,0 до около 8,0. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав имеет рН от около 5,5 до около 7,5. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав имеет рН от около 5,5 до около 7,0. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав имеет рН от около 5,5 до около 6,5. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав имеет рН от около 5,0 до около 6,0. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав имеет рН около 5,5.

Составы для местного применения

В настоящем изобретении предлагаются составы для местного применения для лечения кожного заболевания, содержащие ингибитор JAK 1/2, которым является руксолитиниб, или его фармацевтически приемлемая соль, и органический аминный рН-регулирующий агент.

Местное (*например*, внутрикожное) введение обеспечивает преимущество лечения кожных заболеваний и/или нарушений, описанных в данном документе, на местном уровне, сводя к минимуму потенциальные нежелательные явления, связанные с системным воздействием, и позволяя при необходимости легче прекратить терапию. Кроме того, некоторые лекарственные формы для местного применения, такие как кремы, мази и гели, содержат вспомогательные вещества, которые могут действовать как смягчающие или окклюзионные агенты, что может улучшить самочувствие пациента и повысить комплаентность в период лечения. Другие способы введения, такие как пероральный, парентеральный и ингаляционный, могут привести к сверхтерапевтическим системным уровням лекарственного средства, увеличению вероятности нежелательных явлений, лекарственных взаимодействий и образованию активных/токсичных метаболитов, что может обусловить необходимость прекращения лечения и ненадлежащей комплаентности пациентов.

Составы для местного применения, предназначенные для дермальной доставки, обычно представляют собой растворы, суспензии, гели, кремы, мази, лосьоны, спреи и пены или пенящиеся составы и могут содержать один или большее количество обычных носителей, как описано в данном документе. Композиция препарата должна быть приготовлена с целью доставки активного ингредиента в соответствующий слой(и) кожи, минимизации системного воздействия и предотвращения раздражения кожи. Кроме того, фармацевтическая композиция должна быть физически и химически стабильной. В

зависимости от выбранной лекарственной формы может потребоваться одно или большее количество дополнительных вспомогательных веществ, описанных в данном документе, *например*, агенты, регулирующие pH, хелатирующие агенты, консерванты, соразтворители, усилители проникновения, увлажнители, загустители, гелеобразующие агенты, агенты, повышающие вязкость, поверхностно-активные вещества, пропелленты, ароматизаторы, красители или любая их комбинация или смесь.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав для местного применения представляет собой водный состав. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав для местного применения независимо выбирают из кремов, лосьонов, пен или пенящихся составов, спреев, водных гелей, неводных гелей и эмульгированных гелей. В настоящем изобретении также предлагаются составы для местного применения, представляющей собой крем или лосьон.

В настоящем изобретении предлагаются составы для местного применения для лечения кожного заболевания, содержащие ингибитор JAK 1/2, которым является руксолитиниб, или его фармацевтически приемлемая соль, и органический аминный pH-регулирующий агент.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав для местного применения дополнительно содержит один или большее количество из следующих компонентов: водный компонент, масляный компонент и компонент-растворитель. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент дополнительно содержит эмульгатор или стабилизатор (или, в альтернативном варианте, эмульгатор или смачивающий агент). В настоящем изобретении предлагаются составы для местного применения, дополнительно содержащие один или большее количество стабилизирующих агентов и антиоксидантов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав для местного применения содержит один или большее количество из следующих агентов: pH-регулирующие агенты, хелатирующие агенты, консерванты, соразтворители, усилители проникновения, увлажнители, загустители, гелеобразователи, агенты для повышения вязкости, поверхностно-активные вещества, пропелленты, ароматизаторы, красители или любая их комбинация или смесь.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав для местного применения содержит воду. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав для местного применения содержит воду и масляный компонент. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав для местного применения содержит воду, масляный компонент, а также эмульгатор или стабилизатор. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав для местного применения содержит воду, масляный компонент, эмульгатор или стабилизатор, а также растворитель.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав для местного применения содержит масляный компонент. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав для местного применения содержит

масляный компонент, а также эмульгатор или стабилизатор. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав для местного применения содержит масляный компонент, эмульгатор или стабилизатор, а также растворитель.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав для местного применения содержит эмульгатор или стабилизатор. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав для местного применения содержит воду, а также эмульгатор или стабилизатор. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав для местного применения содержит масляный компонент, а также эмульгатор или стабилизатор. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав для местного применения содержит эмульгатор или стабилизатор, а также растворитель.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав для местного применения содержит растворитель. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав для местного применения содержит воду и растворитель. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав для местного применения содержит масляный компонент, а также растворитель.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав для местного применения содержит:

- от около 20% до 60% воды по массе состава;
 - от около 10% до около 50% растворителя по массе состава;
 - от около 10% до около 40% масляного компонента по массе состава; и
 - органический аминный рН-регулирующий агент;
- при этом рН состава находится в диапазоне от 5,5 до около 7,5.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав для местного применения содержит:

- от около 30% до 60% воды по массе состава;
 - от около 10% до около 40% растворителя по массе состава;
 - от около 10% до около 30% масляного компонента по массе состава;
 - от около 0,1% до около 20% глицерина;
 - органический аминный рН-регулирующий агент;
- при этом рН состава находится в диапазоне от 5,5 до около 7,5.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав для местного применения содержит:

- от около 30% до 60% воды по массе состава;
- от около 10% до около 40% растворителя по массе состава;
- от около 10% до около 30% масляного компонента по массе состава;
- от около 5% до около 20% глицерина;
- органический аминный рН-регулирующий агент;

при этом рН состава находится в диапазоне от 5,5 до около 7,5 и при этом состав для местного применения представляет собой крем или лосьон.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав для местного применения содержит:

от около 30% до 60% воды по массе состава;

от около 10% до около 40% растворителя по массе состава;

от около 10% до около 30% масляного компонента по массе состава;

от около 10% до около 20% глицерина;

органический аминный pH-регулирующий агент;

при этом pH состава находится в диапазоне от 5,5 до около 7,5 и при этом состав для местного применения представляет собой крем или лосьон.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав для местного применения содержит воду, глицерин, транскутол Р, полисорбат 80, цетиловый спирт, стеариловый спирт, легкое минеральное масло, белый мягкий парафин, GTCC и троламин, и при этом состав для местного применения представляет собой крем.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав для местного применения содержит воду, глицерин, транскутол Р, полисорбат 80, цетиловый спирт, минеральное масло, белый мягкий парафин, GTCC и троламин, и при этом состав для местного применения представляет собой лосьон.

Вода, масляные компоненты, эмульгатор или стабилизатор/эмульгатор или смачивающий агент, растворитель, стабилизаторы, антиоксиданты и дополнительные компоненты могут быть объединены в любой подходящей комбинации из вариантов осуществления настоящего изобретения, описанных ниже.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав не содержит аналог витамина D3.

Вода

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав содержит воду. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода присутствует в количестве от около 5% до около 90%, от около 10% до около 90%, от около 10% до около 80%, от около 10% до около 70%, от около 10% до около 60%, от около 10% до около 50%, от около 20% до около 70%, от около 20% до около 60%, от около 30% до около 60%, или от около 20% до около 50% по массе состава.

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

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

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

Масляный компонент

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав содержит масляный компонент. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент присутствует в количестве от около 5% до около 90%, от около 5%

до около 80%, от около 5% до около 70%, от около 5% до около 60%, от около 5% до около 50% или от около 5% до около 40% по массе состава.

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент содержит одно или большее количество веществ, выбранных из следующего: жирные спирты (например, цетиловый спирт, стеариловый спирт, цетостеариловый спирт (например, Kolliphor CSA50) и октодеканол (Kolliphor OD)), жирные кислоты, жирные эфиры, жирные эфиры глицерина (например, моностеарат глицерина (Kolliwax GMS II)), жирные эфиры сорбитана (например, полисорбат 20, полисорбат 80 (Span 80)), жирные эфиры полиэтиленгликоля (например, стеарат PEG 100 (компонент Arlacel 165), полиэтиленгликоль гексадециловый эфир (Cetomacrogol 1000), полиэтиленгликоль октадециловый эфир (Brij S2), полиоксиэтилен стеариловый эфир (Brij S721), этоксилированные стеариновый и цетиловый спирты (Kolliphor CS20)), воски (например, парафин (мягкий белый парафин), эмульгирующие воски (Polawax)), минеральные, натуральные, гидрогенизированные и силиконовые масла (например, легкое минеральное масло, касторовое масло, силиконовые масла (например, циклометикон, диметикон), гидрогенизированное касторовое масло (Kolliphor HCO), жирные эфиры (кокоил каприлокапрат (Kolliscream 3C)), триглицериды (каприловый/каприновый триглицерид (Crodamol GTCC), триглицериды средней цепи) или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент содержит одно или большее количество веществ, выбранных из следующего: жирные кислоты (например, ланолиновая кислота), жирные спирты (например, ланолиновый спирт), углеводородные масла и воски (например, петролатум), полигидрические спирты (например, пропиленгликоль), силиконы (например, диметикон), стерины (например, холестерин), растительный или животный жир (например, масло какао), растительный воск (например, карнаубский воск), эфир воска (например, пчелиный воск), или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления масляный компонент содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из петролатумов, жирных спиртов, минеральных масел, триглицеридов и силиконовых масел.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из белого вазелина, цетилового спирта, стеарилового спирта, легкого минерального масла, триглицеридов со средней длиной цепи и диметикона.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент содержит эмульгатор или стабилизатор. Эмульгаторы или стабилизаторы

описаны ниже.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из смягчающего агента, окклюзионного агента и агента, придающего жесткость, и их комбинаций.

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

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения смягчающий компонент включает одно или большее количество веществ, независимо выбранных из минеральных масел и триглицеридов.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения смягчающий компонент включает одно или большее количество веществ, независимо выбранных из легкого минерального масла и триглицеридов со средней длиной цепи.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения легкое минеральное масло присутствует в количестве от около 0,1% до около 15% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления смягчающий компонент включает одно или большее количество веществ, независимо выбранных из легкого минерального масла, триглицеридов со средней длиной цепи и диметикона.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения окклюзионный агент содержит одно или большее количество веществ, выбранных из следующего: жирные кислоты (например, ланолиновая кислота), жирные спирты (например, ланолиновый спирт), углеводородные масла и воски (например, вазелин), многоатомные спирты (например, пропиленгликоль), силиконы (например, диметикон), стерины (например, холестерин), растительный или животный жир (например, масло какао), растительный воск (например, карнаубский воск), восковый эфир (например, пчелиный воск).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения окклюзионный агент содержит одно или большее количество веществ, выбранных из следующего: жирные спирты ланолиновой кислоты, ланолиновый спирт, вазелин, пропиленгликоль, диметикон, холестерин, масла какао, карнаубский воск и пчелиный воск.

В некоторых вариантах осуществления окклюзионный агент содержит вазелин.

В некоторых вариантах осуществления окклюзионный агент содержит белый вазелин.

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

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент содержит агент, придающий жесткость.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения агент, придающий жесткость, присутствует в количестве от около 2% до около 8% по массе композиции.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения агент, придающий жесткость, содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из жирных спиртов.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения агент, придающий жесткость, содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из C₁₂₋₂₀ жирных спиртов.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения агент, придающий жесткость, содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из C₁₆₋₁₈ жирных спиртов.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения агент, придающий жесткость, содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из цетилового спирта и стеарилового спирта.

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

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

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения агент, придающий жесткость, содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из цетилового спирта, стеарилового спирта, олеилового спирта и цетостеарилового спирта.

Эмульгатор или стабилизатор/Эмульгатор или смачивающий агент

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав содержит эмульгатор или стабилизатор (или эмульгатор или смачивающий агент). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент содержит эмульгатор или стабилизатор. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор или стабилизатор присутствует в количестве от около 1% до около 40%, от около 1% до около 30%, от около 1% до около 20%, от около 5% до около 40% или от около 5% до около 25% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор добавляют к масляному компоненту, и массовые проценты отдельных компонентов можно соответствующим образом регулировать. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор, добавленный к масляному компоненту, может представлять собой отдельный компонент составов.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор присутствует в количестве от около 1% до около 9% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор присутствует в количестве от около 2% до около 6% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор присутствует в количестве от около 3% до около 5% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор присутствует в количестве от около 4% до около 7% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульсия содержит эмульгатор и агент, придающий жесткость, при этом общее количество эмульгатора и агента, придающего жесткость, составляет по меньшей мере около 8% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгирующий или смачивающий агент содержит одно или большее количество веществ, выбранных из следующего: жирные спирты (например, цетиловый спирт, стеариловый спирт, цетостеариловый спирт (например, Kolliphor CSA50) и октодеканол (Kolliphor OD)), жирные кислоты, жирные эфиры, жирные эфиры глицерина (например, моностеарат глицерина (Kolliwax GMS II)), жирные эфиры сорбитана (например, полисорбат 20, полисорбат 80 (Span 80)), жирные эфиры полиэтиленгликоля (например, стеарат PEG 100 (компонент Arlacel 165), полиэтиленгликоль гексадециловый эфир (Cetomacrogol 1000), полиэтиленгликоль октадециловый эфир (Brij S2), полиоксиэтилен стеариловый эфир (Brij S721), этоксилированные стеариновый и цетиловый спирты (Kolliphor CS20)) и эмульгирующие воски (Polawax)). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгирующий или смачивающий агент содержит одно или большее количество веществ, выбранных из следующего: жирные спирты (например, цетиловый спирт, стеариловый спирт и цетостеариловый спирт (например, Kolliphor CSA50)), жирные эфиры, жирные эфиры глицерина (например, моностеарат глицерина (Kolliwax GMS II)), жирные эфиры сорбитана (например, полисорбат 20, полисорбат 80 (Span 80)), жирные эфиры полиэтиленгликоля (например, стеарат PEG 100 (компонент Arlacel 165), полиэтиленгликоль гексадециловый эфир (Cetomacrogol 1000), полиэтиленгликоль октадециловый эфир (Brij S2), и полиоксиэтилен стеариловый эфир (Brij S721), этоксилированные стеариновый и цетиловый спирты (Kolliphor CS20)).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из сложных эфиров глицерина и жирных эфиров сорбитана.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из глицерилстеарата и полисорбата 20.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор содержит неионогенное поверхностно-активное вещество.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения неионогенное поверхностно-активное вещество представляет собой цетомакрогол 1000 или полксамер 407.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полксамер представляет собой полксамер 407.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор дополнительно содержит глицерилстеарат и стеарат PEG-100, такой как ArlacelTM 165.

Растворитель

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульсия дополнительно содержит растворитель. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 1% до около 70%, от около 1% до около 60%, от около 1% до около 50%, от около 1% до около 40%, от около 1% до около 30%, от около 1% до около 20%, от около 10% до около 70%, от около 10% до около 60%, от около 10% до около 50%, от около 10% до около 40% от около 10% до около 40%, от около 10% до около 30%, от около 1% до около 20%, от около 5% до около 20%, от около 2% до около 30%, от около 5% до около 30%, от около 5% до около 25%, от около 5% до около 20% или от около 10% до около 20% по массе фармацевтического состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 10% до около 35% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 15% до около 30% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 20% до около 25% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит один или большее количество гидроксильного растворителя. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит одно или большее количество веществ, выбранных из диэфиров диэтиленгликоля (например, моноэтилового эфира диэтиленгликоля (транскутол Р)), глицерина, алкиленгликолей (например, пропиленгликоля) или полиэтиленгликолей (например, PEG400).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из алкиленгликолей и полиалкиленгликолей.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из пропиленгликоля и полиэтиленгликоля.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из PEG200, PEG300, PEG400, пропиленгликоля.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит PEG300 и пропиленгликоль.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения PEG300 присутствует в количестве около 7% масс. по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель представляет собой комбинацию PEG400 и пропиленгликоля.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пропиленгликоль присутствует в количестве около 6,5% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит моноэтиловый эфир

диэтиленгликоля, такой как транскутол Р (Transcutol® Р). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения моноэтиловый эфир диэтиленгликоля присутствует в количестве от около 0,1% до около 30% масс. по массе эмульсии. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения моноэтиловый эфир диэтиленгликоля присутствует в количестве от около 0,1% до 20% масс. по массе состава.

Стабилизирующий агент

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав дополнительно содержит стабилизирующий агент.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабилизирующий агент присутствует в количестве от около 0,05% до около 5% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабилизирующий агент присутствует в количестве от около 0,1% до около 2% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабилизирующий агент присутствует в количестве от около 0,3% до около 0,5% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабилизирующий агент содержит одно или большее количество веществ, независимо выбранных из полисахаридов.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабилизирующий агент содержит ксантановую камедь.

Антиоксидант

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав дополнительно содержит антиоксидант.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антиоксидант представляет собой бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), бутилированный гидроксианизол (ВНА) или токоферол, или их комбинацию.

Дополнительные компоненты

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав дополнительно содержит хелатирующий агент.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения хелатирующий агент содержит эдетат динатрия.

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

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав дополнительно содержит увлажнитель.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения увлажнителем является глицерин.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения глицерин присутствует в количестве от около 0,01% до около 20% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения глицерин присутствует в количестве от около 0,1% до около 20% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав дополнительно содержит поверхностно-активное вещество.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80, присутствующее в количестве от около 0,01% до около 15% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80, присутствующее в количестве от около 0,1% до около 15% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав содержит один или большее количество консервантов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения один или большее количество консервантов представляют собой бензиловый спирт, метилпарабен, пропилпарабен, феноксиэтанол и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав содержит один или большее количество пропеллентов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пропеллент содержит один или большее количество гидрофторуглеродов (HFC) или гидрофторолефинов (HFO). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пропеллент содержит один или большее количество гидрофторуглеродов (HFC). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пропеллент содержит один или большее количество гидрофторолефинов (HFO). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пропеллент содержит HFA-134. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пропеллент содержит HFO-1234ze.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав содержит усилитель проникновения. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения усилители проникновения облегчают доставку состава через пораженный участок пациента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения усилитель проникновения содержит полиол, такой как полиэтиленгликоль (PEG), глицерин (глицерин), мальтитол, сорбит и т.д.; моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, азон, хлорид бензалкония (ADBAC), хлорид цетилперидия, бромид цетилметиламмония, декстрансульфат, лауриновая кислота, ментол, метоксисалицилат, олеиновая кислота, фосфатидилхолин, полиоксиэтилен, полисорбат 80, гликолат натрия, лаурилсульфат натрия, салицилат натрия, таурохолат натрия, тауродезоксихолат натрия, сульфоксиды, дезоксихолат натрия, гликодезоксихолат натрия, таурохолат натрия и поверхностно-активные вещества, такие как лаурилсульфат натрия, лаурет-9, хлорид цетилпиридиния и моноалкиловые эфиры полиоксиэтилена, бензойные кислоты, такие как салицилат натрия и метоксисалицилат, жирные кислоты, такие как лауриновая кислота, олеиновая кислота, ундекановая кислота и метилолеат, жирные спирты, такие как октанол и нонанол, лаурокапрам, циклодекстрины, тимол, лимонен, мочевины, хитозан и другие природные и синтетические полимеры.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав содержит загуститель. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения загуститель содержит пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт, ксантановую камедь, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, карбомер или повидон (например, Коллидон 90F).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав содержит гелеобразующий агент. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения гелеобразующий агент представляет собой материал, который может набухать или расширяться при контакте с водой. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения гелеобразующий агент содержит набухающие полимеры, такие как осмополимеры или гидрогели. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения гелеобразующий агент является несшитым или слабо сшитым. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения гелеобразующий агент представляет собой олигидроксиалкилцеллюлозу с молекулярной массой более 50000, такую как гидроксипропилметилцеллюлоза (МЕТНОСЕЛ К 100М, доступная от Dow Chemical); поли(гидроксиалкилметакрилат), имеющий молекулярную массу от 5000 до 5000000; поли(винилпирролидон), имеющий молекулярную массу от 100000 до 3000000; анионные и катионные гидрогели; поли(электролитные) комплексы; поли(виниловый спирт), имеющий низкий остаток ацетата; набухающую смесь агара и карбоксиметилцеллюлозы; набухающую композицию, содержащую метилцеллюлозу, смешанную с умеренно сшитым агаром; простой полиэфир, имеющий молекулярную массу от 10000 до 6000000; набухающий в воде сополимер, полученный путем диспергирования тонкоизмельченного сополимера малеинового ангидрида со стиролом, этиленом, пропиленом или изобутиленом; набухающий в воде полимер N-виниллактамов и т.п.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав содержит агент, повышающий вязкость. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения агент, повышающий вязкость включает, помимо прочего, натуральные или синтетические воски, такие как карнаубский воск, воск на основе цетилового эфира, микрокристаллический воск, белый воск, желтый воск, пчелиный воск, озокерит, парафин, церезин, эспарто-воск, урикурийский воск и резовакс, твердые жиры (например, гидрогенизированные растительные глицериды), гидрогенизированные растительные масла, спирты C_{12} - C_{60} , кислоты C_{12} - C_{60} , альфа-гидроксижирные кислоты, сложные эфиры полигидроксижирных кислот, амиды полигидроксижирных кислот и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав содержит один или большее количество консервантов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения один или большее количество консервантов представляют собой бензиловый спирт, метилпарабен, пропилпарабен, бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), феноксиэтанол и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав дополнительно содержит один или большее количество соразтворителей. В некоторых

вариантах осуществления настоящего изобретения один или большее количество соразтворителей содержат один или большее количество дополнительных гидроксिलированных растворителей. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит одно или большее количество веществ, выбранных из диэфиров диэтиленгликоля (например, моноэтилового эфира диэтиленгликоля (Транскутол Р)), алкиленгликолей (например, пропиленгликоля) или полиэтиленгликолей (например, PEG400).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения составы для местного применения могут содержать один или большее количество традиционных носителей, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения мази могут содержать воду и один или большее количество гидрофобных носителей, выбранных из, например, жидкого парафина, алкилового эфира полиоксиэтилена, пропиленгликоля, белого вазелина и т. п. Носители для композиций кремов могут быть на основе воды в комбинации с глицерином и одним или большим количеством других компонентов, *например*, глицеринмоностеаратом, PEG-глицеринмоностеаратом и цетилстеариловым спиртом. Гели можно приготовить с использованием изопропилового спирта и воды предпочтительно в сочетании с другими компонентами, такими как, например, глицерин, гидроксипропилцеллюлоза и т.п.

Составы, вводимые пациенту, могут находиться в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Эти составы или композиции могут быть стерилизованы обычными методиками стерилизации или могут быть подвергнуты стерилизующей фильтрации. Водные растворы могут быть упакованы для применения как есть или лиофилизированы, при этом лиофилизированный состав объединяют со стерильным водным носителем перед введением.

Следует понимать, что некоторые компоненты описанных в данном документе составов, могут выполнять множество функций. Например, одно вещество может действовать как эмульгирующий агент и как стабилизирующий агент. В некоторых таких случаях функцию данного компонента можно считать единственной, даже если его свойства могут допускать множество функций. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый компонент состава содержит другое вещество или смесь веществ.

Как описано выше, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается состав для местного применения, который находится в форме, выбранной из крема, лосьона, пены или пенящегося состава, спрея (например, спрея с помпой), водного геля, неводного геля и эмульгированного геля.

Кремы

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав представляет собой состав крема. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав представляет собой состав водного крема. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав крема представляет собой эмульсию

масло-в-воде. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав крема содержит воду и масляный компонент. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав крема содержит воду, растворитель и масляный компонент. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент содержит эмульгатор или смачивающий агент. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент содержит один или большее количество стабилизирующих агентов.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода присутствует в количестве от около 10% до около 80% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода присутствует в количестве от около 10% до около 70% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода присутствует в количестве от около 10% до около 60% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода присутствует в количестве от около 20% до около 70% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода присутствует в количестве от около 20% до около 60% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода присутствует в количестве от около 30% до около 50% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент присутствует в количестве от около 10% до около 60% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент присутствует в количестве от около 10% до около 50% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент присутствует в количестве от около 10% до около 40% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент присутствует в количестве от около 10% до около 30% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент содержит одно или большее количество веществ, выбранных из следующего: жирные спирты (например, цетиловый спирт, стеариловый спирт, цетостеариловый спирт (например, Kolliphor CSA50) и октодеканол (Kolliphor OD)), жирные кислоты, жирные эфиры (изопропилмиристат), жирные эфиры глицерина (например, моностеарат глицерина (Kolliwax GMS II)), жирные эфиры сорбитана (например, полисорбат 20, полисорбат 80 (Span 80)), жирные эфиры полиэтиленгликоля (например, гексадециловый эфир полиэтиленгликоля (Cetomacrogol 1000), моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (транскутол P), октадециловый эфир полиэтиленгликоля (Brij S2), полиоксиэтилен стеариловый эфир (Brij S721)), восков (например, парафин (мягкий белый парафин), эмульгирующие воски (Polawax)), минеральные, натуральные, гидрогенизированные и силиконовые масла (например, легкое минеральное масло, касторовое масло, силиконовые масла (например, циклометикон, диметикон), гидрогенизированные касторовые масла (Kolliphor HCO) и триглицериды (каприловый/каприновый триглицерид (Crodamol GTCC), триглицериды средней цепи), или их комбинации. В некоторых

вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент содержит одно или большее количество веществ, выбранных из следующего: жирные кислоты (например, ланолиновая кислота), жирные спирты (например, ланолиновый спирт), углеводородные масла и воски (например, петролатум), полигидрические спирты (например, пропиленгликоль), силиконы (например, диметикон), стерины (например, холестерин), ксантановая камедь, растительный или животный жир (например, масло какао), растительный воск (например, карнаубский воск), эфир воска (например, пчелиный воск), или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор или смачивающий агент присутствует в количестве от около 1% до около 40% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор или смачивающий агент присутствует в количестве от около 1% до около 30% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор или смачивающий агент присутствует в количестве от около 1% до около 20% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор или смачивающий агент присутствует в количестве от около 2% до около 20% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор или смачивающий агент присутствует в количестве от около 5% до около 20% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор или смачивающий агент содержит один или большее количество неионогенных эмульгаторов и эмульгирующих восков или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор или смачивающий агент содержит одно или большее количество веществ, выбранных из следующего: жирные спирты (например, цетиловый спирт, стеариловый спирт, цетостеариловый спирт (например, Kolliphor CSA50) и октодеканол (Kolliphor OD)), жирные кислоты, жирные эфиры, жирные эфиры глицерина (например, моностеарат глицерина (Kolliwax GMS II)), жирные эфиры сорбитана (например, полисорбат 20, полисорбат 80 (Span 80)), жирные эфиры полиэтиленгликоля (например, полиэтиленгликоль гексадециловый эфир (Cetomastogol 1000), октадециловый эфир полиэтиленгликоля (Brij S2), стеариловый эфир полиоксиэтилена (Brij S721)) и эмульгирующие воски (Polawax)) или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляная фаза содержит один или большее количество стабилизирующих агентов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения один или большее количество стабилизирующих агентов содержат одно или большее количество веществ, независимо выбранных из полисахаридов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения один или большее количество стабилизирующих агентов представляют собой ксантановую камедь.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав содержит растворитель. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения

растворитель присутствует в количестве от около 5% до около 60% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 5% до около 50% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 10% до около 60% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 10% до около 50% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 10% до около 40% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит один или большее количество гидроксильного растворителя. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит одно или большее количество веществ, выбранных из следующего: диметилгликоль, диэфир диэтиленгликоля (например, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (транскутол Р)), глицерин, алкиленгликоли (например, пропиленгликоль) или полиэтиленгликоли (например, PEG400).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит от около 0,1% до около 20% глицерина по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит от около 1% до около 20% глицерина по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит от около 5% до около 20% глицерина по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит от около 10% до около 20% глицерина по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав содержит один или большее количество хелатирующих агентов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения хелатирующий агент представляет собой EDTA.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав содержит один или большее количество консервантов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения один или большее количество консервантов представляют собой бензиловый спирт, метилпарабен, пропилпарабен, феноксиэтанол и их комбинации.

Лосьоны

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав представляет собой состав лосьона. В одном варианте осуществления настоящего изобретения состав представляет собой состав водного лосьона. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав лосьона представляет собой эмульсию масло-в-воде. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав лосьона содержит воду и масляный компонент. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав лосьона содержит воду, растворитель и масляный компонент. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент содержит эмульгатор или смачивающий агент. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент содержит один или большее

количество стабилизирующих агентов.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода присутствует в количестве от около 10% до около 90% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода присутствует в количестве от около 10% до около 80% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода присутствует в количестве от около 10% до около 70% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода присутствует в количестве от около 10% до около 60% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода присутствует в количестве от около 20% до около 90% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода присутствует в количестве от около 20% до около 80% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода присутствует в количестве от около 20% до около 70% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода присутствует в количестве от около 25% до около 60% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода присутствует в количестве от около 30% до около 60% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент присутствует в количестве от около 5% до около 60% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент присутствует в количестве от около 5% до около 50% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент присутствует в количестве от около 10% до около 60% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент присутствует в количестве от около 10% до около 50% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент присутствует в количестве от около 10% до около 40% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент присутствует в количестве от около 10% до около 30% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент содержит одно или большее количество веществ, выбранных из следующего: жирные спирты (например, цетиловый спирт, стеариловый спирт, цетостеариловый спирт (например, Kolliphor CSA50) и октодеканол (Kolliphor OD)), жирные кислоты, жирные эфиры (изопропилмирилат), жирные эфиры глицерина (например, моностеарат глицерина (Kolliwax GMS II)), жирные эфиры сорбитана (например, полисорбат 20, полисорбат 80 (Span 80)), жирные эфиры полиэтиленгликоля (например, стеарат ПЭГ 100 (компонент Arlacel 165), гексадециловый эфир полиэтиленгликоля (Cetomacrogol 1000), октадециловый эфир полиэтиленгликоля (Brij S2), полиоксиэтилен стеариловый эфир (Brij S721)), восков (например, парафин (мягкий белый парафин), эмульгирующие воски (Polawax)), минеральные, натуральные, гидрогенизированные и силиконовые масла (например, легкое минеральное масло, касторовое масло, силиконовые масла (например,

циклометикон, диметикон), гидрогенизированные касторовые масла (Kolliphor HCO) и триглицериды (каприловый/каприновый триглицерид (Crodamol GTCC), триглицериды средней цепи), или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент содержит одно или большее количество веществ, выбранных из следующего: жирные кислоты (например, ланолиновая кислота), жирные спирты (например, ланолиновый спирт), углеводородные масла и воски (например, петролатум), полигидрические спирты (например, пропиленгликоль), силиконы (например, диметикон), стерины (например, холестерин), ксантановая камедь, растительный или животный жир (например, масло какао), растительный воск (например, карнаубский воск), эфир воска (например, пчелиный воск), или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор или смачивающий агент присутствует в количестве от около 1% до около 40% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор или смачивающий агент присутствует в количестве от около 1% до около 30% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор или смачивающий агент присутствует в количестве от около 1% до около 20% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор или смачивающий агент присутствует в количестве от около 2% до около 20% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор или смачивающий агент присутствует в количестве от около 5% до около 20% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор или смачивающий агент содержит один или большее количество неионогенных эмульгаторов и эмульгирующих восков или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор или смачивающий агент содержит одно или большее количество веществ, выбранных из следующего: жирные спирты (например, цетиловый спирт, стеариловый спирт, цетостеариловый спирт (например, Kolliphor CSA50) и октодеканол (Kolliphor OD)), жирные кислоты, жирные эфиры, жирные эфиры глицерина (например, моностеарат глицерина (Kolliwax GMS II)), жирные эфиры сорбитана (например, полисорбат 20, полисорбат 80 (Span 80)), жирные эфиры полиэтиленгликоля (например, полиэтиленгликоль гексадециловый эфир (Cetomastogol 1000), октадециловый эфир полиэтиленгликоля (Brij S2), стеариловый эфир полиоксиэтилена (Brij S721)) и эмульгирующие воски (Polawax)) или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляная фаза содержит один или большее количество стабилизирующих агентов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения один или большее количество стабилизирующих агентов содержат одно или большее количество веществ, независимо выбранных из полисахаридов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения один или большее количество стабилизирующих агентов представляют собой ксантановую камедь.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав содержит растворитель. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 5% до около 70% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 5% до около 60% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 5% до около 50% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 10% до около 70% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 10% до около 60% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 10% до около 50% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 10% до около 40% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит один или большее количество гидроксильного растворителя. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит одно или большее количество веществ, выбранных из следующего: диметилгликоль, диэфир диэтиленгликоля (например, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (транскутол Р)), глицерин, алкиленгликоли (например, пропиленгликоль) или полиэтиленгликоли (например, PEG400).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит от около 0,1% до около 20% глицерина по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит от около 1% до около 20% глицерина по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит от около 5% до около 20% глицерина по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит от около 10% до около 20% глицерина по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав содержит один или большее количество хелатирующих агентов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения хелатирующий агент представляет собой EDTA.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав содержит один или большее количество консервантов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения один или большее количество консервантов представляют собой бензиловый спирт, метилпарабен, пропилпарабен, феноксиэтанол и их комбинации.

Пены и пенящиеся составы

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав представляет собой пенящийся состав. В одном варианте осуществления настоящего изобретения состав представляет собой водную пену или пенящийся состав. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пена или пенящийся состав содержит

компонента.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент содержит одно или большее количество веществ, выбранных из следующего: жирные спирты (например, цетиловый спирт, стеариловый спирт, цетостеариловый спирт (например, Kolliphor CSA50) и октодеканол (Kolliphor OD)), жирные кислоты, жирные эфиры (изопропилмирилат), жирные эфиры глицерина (например, моностеарат глицерина (Kolliwax GMS II)), жирные эфиры сорбитана (например, полисорбат 20, полисорбат 80 (Span 80)), жирные эфиры полиэтиленгликоля (например, стеарат PEG 100 (компонент Arlacel 165), полиэтиленгликоль гексадециловый эфир (Cetomacrogol 1000), полиэтиленгликоль октадециловый эфир (Brij S2), полиоксиэтилен стеариловый эфир (Brij S721), этоксилированные стеариновый и цетиловый спирты (Kolliphor CS20)), воски (например, парафин (мягкий белый парафин), эмульгирующие воски (Polawax)), минеральные, натуральные, гидрогенизированные и силиконовые масла (например, легкое минеральное масло, касторовое масло, силиконовые масла (например, циклометикон, диметикон), гидрогенизированное касторовое масло (Kolliphor HCO), жирные эфиры (кокоил каприлокапрат (Kollcream 3C)), триглицериды (каприловый/каприновый триглицерид (Crodamol GTCC), триглицериды средней цепи) или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент содержит одно или большее количество веществ, выбранных из следующего: жирные кислоты (например, ланолиновая кислота), жирные спирты (например, ланолиновый спирт), углеводородные масла и воски (например, петролатум), полигидрические спирты (например, пропиленгликоль), силиконы (например, диметикон), стерины (например, холестерин), ксантановая камедь, растительный или животный жир (например, масло какао), растительный воск (например, карнаубский воск), эфир воска (например, пчелиный воск), или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент содержит эмульгатор или стабилизатор, или эмульгатор или смачивающий агент.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор или смачивающий агент присутствует в количестве от около 1% до около 40% от массы основного компонента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор или смачивающий агент присутствует в количестве от около 1% до около 30% от массы основного компонента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор или смачивающий агент присутствует в количестве от около 1% до около 20% от массы основного компонента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор или смачивающий агент присутствует в количестве от около 2% до около 20% от массы основного компонента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор или смачивающий агент присутствует в количестве от около 5% до около 20% от массы основного компонента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор или смачивающий агент

присутствует в количестве от около 10% до около 20% от массы основного компонента.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгирующий или смачивающий агент содержит одно или большее количество веществ, выбранных из следующего: жирные спирты (например, цетиловый спирт, стеариловый спирт, цетостеариловый спирт (например, Kolliphor CSA50) и октодеканол (Kolliphor OD)), жирные кислоты, жирные эфиры, жирные эфиры глицерина (например, моностеарат глицерина (Kolliwax GMS II)), жирные эфиры сорбитана (например, полисорбат 20, полисорбат 80 (Span 80)), жирные эфиры полиэтиленгликоля (например, стеарат PEG 100 (компонент Arlacel 165), полиэтиленгликоль гексадециловый эфир (Cetomacrogol 1000), полиэтиленгликоль октадециловый эфир (Brij S2), полиоксиэтилен стеариловый эфир (Brij S721), этоксилированные стеариновый и цетиловый спирты (Kolliphor CS20)) и эмульгирующие воски (Polawax)). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгирующий или смачивающий агент содержит одно или большее количество веществ, выбранных из следующего: жирные спирты (например, цетиловый спирт, стеариловый спирт и цетостеариловый спирт (например, Kolliphor CSA50)), жирные эфиры, жирные эфиры глицерина (например, моностеарат глицерина (Kolliwax GMS II)), жирные эфиры сорбитана (например, полисорбат 20, полисорбат 80 (Span 80)), жирные эфиры полиэтиленгликоля (например, стеарат PEG 100 (компонент Arlacel 165), полиэтиленгликоль гексадециловый эфир (Cetomacrogol 1000), полиэтиленгликоль октадециловый эфир (Brij S2), и полиоксиэтилен стеариловый эфир (Brij S721), этоксилированные стеариновый и цетиловый спирты (Kolliphor CS20)).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляная фаза содержит один или большее количество стабилизирующих агентов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения один или большее количество стабилизирующих агентов содержат одно или большее количество веществ, независимо выбранных из полисахаридов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения один или большее количество стабилизирующих агентов представляют собой ксантановую камедь.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения основной компонент содержит растворитель. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 5% до около 70% от массы основного компонента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 5% до около 60% от массы основного компонента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 5% до около 50% от массы основного компонента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 10% до около 70% от массы основного компонента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 10% до около 60% от массы основного компонента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения

растворитель присутствует в количестве от около 10% до около 50% от массы основного компонента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 10% до около 40% от массы основного компонента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 20% до около 70% от массы основного компонента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 20% до около 60% от массы основного компонента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 20% до около 50% от массы основного компонента.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит один или большее количество гидроксильного растворителя. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит одно или большее количество веществ, выбранных из следующего: диметилгликоль, диэфир диэтиленгликоля (например, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (транскутол Р)), глицерин, алкиленгликоли (например, пропиленгликоль) или полиэтиленгликоли (например, PEG400).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит от около 0,1% до около 20% глицерина от массы основного компонента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит от около 1% до около 20% глицерина от массы основного компонента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит от около 5% до около 20% глицерина от массы основного компонента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит от около 10% до около 20% глицерина от массы основного компонента.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения основной компонент содержит один или большее количество хелатирующих агентов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения хелатирующий агент представляет собой EDTA.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения основной компонент содержит один или большее количество консервантов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения один или большее количество консервантов представляют собой бензиловый спирт, метилпарабен, пропилпарабен, феноксиэтанол и их комбинации.

Спреи

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав представляет собой спрей (например, спрей с помпой). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав представляет собой состав водного спрея. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав спрея содержит воду, растворитель и летучий наполнитель. В некоторых вариантах осуществления

вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 15% до около 30% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 15% до около 25% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит один или большее количество гидроксильного растворителя. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит одно или большее количество веществ, выбранных из следующего: сорбитол, диметилгликоль, диэфир диэтиленгликоля (например, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (транскутол Р)), глицерин, алкиленгликоли (например, пропиленгликоль) или полиэтиленгликоли (например, PEG400).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения летучий наполнитель присутствует в количестве от около 20% до около 90% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения летучий наполнитель присутствует в количестве от около 30% до около 90% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения летучий наполнитель присутствует в количестве от около 35% до около 85% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения летучий наполнитель присутствует в количестве от около 40% до около 80% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения летучий наполнитель присутствует в количестве от около 45% до около 75% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения летучий наполнитель присутствует в количестве от около 45% до около 75% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения летучий наполнитель присутствует в количестве от около 50% до около 70% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения летучий наполнитель присутствует в количестве от около 30% до около 85% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения летучий наполнитель присутствует в количестве от около 30% до около 80% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения летучий наполнитель присутствует в количестве от около 30% до около 75% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения летучий наполнитель присутствует в количестве от около 30% до около 70% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения летучий наполнитель содержит один или большее количество спиртов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения летучий наполнитель содержит один или большее количество спиртов с малой алкильной цепью. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения летучий наполнитель содержит этанол.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав спрея содержит пленкообразующий компонент. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пленкообразующий компонент содержит один или большее

количество пленкообразующих агентов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пленкообразующий компонент присутствует в количестве от около 0,1% до около 30% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пленкообразующий компонент присутствует в количестве от около 0,1% до около 20% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пленкообразующий компонент присутствует в количестве от около 1% до около 30% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пленкообразующий компонент присутствует в количестве от около 0,5% до около 20% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пленкообразующий компонент присутствует в количестве от около 0,1% до около 15% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пленкообразующий компонент присутствует в количестве от около 0,1% до около 5% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пленкообразующий компонент содержит один или большее количество пленкообразующих полимеров. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пленкообразующий компонент содержит один или большее количество пленкообразующих катионных сополимеров. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пленкообразующий компонент содержит один или большее количество пленкообразующих неионогенных полимеров. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пленкообразующий компонент содержит один или большее количество пленкообразующих анионных сополимеров. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пленкообразующий компонент содержит один или большее количество пленкообразующих агентов, выбранных из поливинипирролидина, катионного метакрилатного полимера (например, Eudragit 100), гидрофильного неионогенного поверхностно-активного вещества (например, Полосамер 407, который представляет собой триблок-сополимер, состоящий из полипропиленгликоля, окруженного двумя гидрофильными блоками полиэтиленгликоля) и сополимера моноалкилового эфира поли(метилвинилового эфира/малеиновой кислоты) (например, Gantres™ ES-435). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пленкообразующий компонент содержит катионный сополимер диметиламиноэтилметакрилата, бутилметакрилата и метилметакрилата в соотношении 2:1:1 (Eudragit E 100), триблок-сополимер полиэтиленгликоля, сополипропиленгликоля и полиэтиленгликоля (например, полосамер, такой как полосамер 407), или сополимер моноалкилового эфира поли(метилвинилового эфира/малеиновой кислоты) (например, Gantrez ES-435), или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав спрея содержит один или большее количество консервантов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения один или большее количество консервантов представляют собой бензиловый спирт, метилпарабен, пропилпарабен, феноксиэтанол,

бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав спрея содержит один или большее количество хелатирующих агентов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения хелатирующий агент представляет собой EDTA.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав спрея представляет собой пропеллентный состав для спрея. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пропеллентный состав спрея содержит один или большее количество растворителей, летучий наполнитель, пленкообразующий полимер и пропеллент. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пропеллентный состав спрея не содержит воду. Растворители, летучие наполнители и пленкообразующие полимеры такие же, как описано выше для спреев с помпой.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пропеллентный состав спрея содержит один или большее количество растворителей. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 0,5% до около 10% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 0,5% до около 5% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 0,5% до около 1% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пропеллентный состав спрея содержит один или большее количество пленкообразующих полимеров. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пленкообразующий полимер присутствует в количестве от около 0,5% до около 10% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пленкообразующий полимер присутствует в количестве от около 0,5% до около 5% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пленкообразующий полимер присутствует в количестве от около 0,5% до около 1% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пропеллентный состав спрея содержит один или большее количество летучих наполнителей. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения летучий наполнитель присутствует в количестве от около 5% до около 35% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения летучий наполнитель присутствует в количестве от около 10% до около 30% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения летучий наполнитель присутствует в количестве от около 15% до около 30% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пропеллентный состав спрея содержит один или большее количество пропеллентов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пропеллент содержит один или большее количество гидрофторуглеродов (HFC) или гидрофторолефинов (HFO). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пропеллент содержит один

присутствует в количестве от около 30% до около 85% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 35% до около 85% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 20% до около 90% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 20% до около 85% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит один или большее количество гидроксильного растворителя. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит одно или большее количество веществ, выбранных из диэфиров диэтиленгликоля (например, моноэтилового эфира диэтиленгликоля (транскутол P)), глицерина, алкиленгликолей (например, пропиленгликоля) или полиэтиленгликолей (например, PEG400).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабилизатор присутствует в количестве от около 0,05% до около 10% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабилизатор присутствует в количестве от около 0,05% до около 8% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабилизатор присутствует в количестве от около 0,5% до около 8% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабилизатор присутствует в количестве от около 1% до около 6% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стабилизатор содержит одно или большее количество веществ, выбранных из следующего: жирные спирты (например, цетиловый спирт, стеариловый спирт, цетостеариловый спирт (например, Kolliphor CSA50) и октодеканол (Kolliphor OD)), жирные кислоты, жирные эфиры, жирные эфиры глицерила (например, моностеарат глицерила (Kolliwax GMS II)), жирные эфиры сорбитана (например, полисорбат 20, полисорбат 80 (Span 80)), или жирные эфиры полиэтиленгликоля (например, полиоксилкасторовое масло, гексадециловый эфир полиэтиленгликоля (Cetomacrogol 1000), моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (транскутол P), октадециловый эфир полиэтиленгликоля (Brij S2), полиоксиэтиленстеариловый эфир (Brij S721)) или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав водного геля содержит гелеобразующий агент. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения гелеобразующий агент содержит гидроксиэтилцеллюлозу, гипермеллозу, гидроксипропилцеллюлозу и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав водного геля содержит один или большее количество консервантов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения один или большее количество консервантов представляют собой бензиловый спирт, метилпарабен, пропилпарабен, бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), феноксиэтанол и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав водного геля содержит один или большее количество хелатирующих агентов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения хелатирующий агент представляет собой EDTA.

Неводные гели

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав представляет собой состав неводного геля. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав неводного геля содержит растворитель. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав неводного геля содержит растворитель и гелеобразующий агент. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав неводного геля содержит растворитель и летучий наполнитель. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав неводного геля содержит растворитель, летучий наполнитель и консервант. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав неводного геля содержит растворитель, летучий наполнитель, консервант и гелеобразующий агент.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав содержит растворитель. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 60% до около 99% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 65% до около 99% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 70% до около 99% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 75% до около 99% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит один или большее количество гидроксильного растворителя. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит одно или большее количество веществ, выбранных из диэфиров диэтиленгликоля (например, моноэтилового эфира диэтиленгликоля (транскутол Р)), глицерина, алкиленгликолей (например, пропиленгликоля, гексиленгликоля) или полиэтиленгликолей (например, PEG400) и глицерин.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав содержит летучий наполнитель. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения представляет собой растворитель руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения летучий наполнитель присутствует в количестве от около 1% до около 60% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения летучий наполнитель присутствует в количестве от около 1% до около 50% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения летучий наполнитель присутствует в количестве от около 1% до около 40% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения летучий наполнитель присутствует в количестве

от около 10% до около 40% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения летучий наполнитель присутствует в количестве от около 10% до около 35% от массы основного компонента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения летучий наполнитель присутствует в количестве от около 10% до около 30% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения летучий наполнитель присутствует в количестве от около 15% до около 30% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения летучий наполнитель присутствует в количестве от около 15% до около 40% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения летучий наполнитель присутствует в количестве от около 15% до около 35% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения летучий наполнитель содержит один или большее количество спиртов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения летучий наполнитель содержит этанол.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав содержит один или большее количество консервантов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения один или большее количество консервантов представляют собой бензиловый спирт, метилпарабен, пропилпарабен, феноксиэтанол и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав неводного геля содержит гелеобразующий компонент. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения гелеобразующий компонент содержит гидроксиэтилцеллюлозу, гипермеллозу, гидроксипропилцеллюлозу и их комбинации.

Эмульгированные гели

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав представляет собой состав эмульгированного геля. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав эмульгированного геля содержит воду, растворитель и масляный компонент. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент содержит эмульгатор. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав эмульгированного геля содержит воду, растворитель, масляный компонент, эмульгатор и хелатирующий агент. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав эмульгированного геля содержит воду, растворитель, масляный компонент, эмульгатор, хелатирующий агент и консервант.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода присутствует в количестве от около 10% до около 80% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода присутствует в количестве от около 10% до около 70% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода присутствует в количестве от около 10% до около 60% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода присутствует в количестве от около 20% до около 70% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода присутствует в количестве от около 20% до около 60% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего

изобретения вода присутствует в количестве от около 30% до около 50% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода присутствует в количестве около 40%.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент присутствует в количестве от около 5% до около 60% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент присутствует в количестве от около 10% до около 60% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент присутствует в количестве от около 10% до около 50% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент присутствует в количестве от около 10% до около 40% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент присутствует в количестве от около 10% до около 30% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент содержит одно или большее количество веществ, выбранных из следующего: жирные спирты (например, цетиловый спирт, стеариловый спирт, цетостеариловый спирт (например, Kolliphor CSA50) и октодеканол (Kolliphor OD)), жирные кислоты, жирные эфиры (изопропилмирилат), жирные эфиры глицерина (например, моностеарат глицерина (Kolliwax GMS II)), жирные эфиры сорбитана (например, полисорбат 20, полисорбат 80 (Span 80)), жирные эфиры полиэтиленгликоля (например, полиэтоксил касторовое масло, гексадециловый эфир полиэтиленгликоля (Cetomacrogol 1000), моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (транскутол P), октадециловый эфир полиэтиленгликоля (Brij S2), полиоксиэтилен стеариловый эфир (Brij S721)), восков (например, парафин (мягкий белый парафин), эмульгирующие воски (Polawax)), минеральные, натуральные, гидрогенизированные и силиконовые масла (например, легкое минеральное масло, касторовое масло, силиконовые масла (например, циклометикон, диметикон), гидрогенизированные касторовые масла (Kolliphor HCO), сополимер акриламида/акрилоилдиметилтаурата натрия (например, Sepino P600) и триглицериды (каприловый/каприновый триглицерид (Crodamol GTCC), триглицериды средней цепи), или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент содержит одно или большее количество веществ, выбранных из следующего: жирные кислоты (например, ланолиновая кислота), жирные спирты (например, ланолиновый спирт), углеводородные масла и воски (например, петролатум), полигидрические спирты (например, пропиленгликоль), силиконы (например, диметикон), стеринны (например, холестерин), ксантановая камедь, растительный или животный жир (например, масло какао), растительный воск (например, карнаубский воск), эфир воска (например, пчелиный воск), или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор присутствует в количестве от около 1% до около 30% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор присутствует в количестве

от около 2% до около 30% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор присутствует в количестве от около 1% до около 20% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор присутствует в количестве от около 5% до около 30% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор присутствует в количестве от около 5% до около 20% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор присутствует в количестве от около 0,5% до около 10% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор или смачивающий агент присутствует в количестве от около 0,5% до около 8% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор или смачивающий агент присутствует в количестве от около 0,5% до около 5% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор или смачивающий агент присутствует в количестве от около 1% до около 5% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор содержит один или большее количество неионогенных эмульгаторов и эмульгирующих восков или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор или смачивающий агент содержит одно или большее количество веществ, выбранных из следующего: жирные спирты (например, цетиловый спирт, стеариловый спирт, цетостеариловый спирт (например, Kolliphor CSA50) и октодеканол (Kolliphor OD)), жирные кислоты, жирные эфиры, жирные эфиры глицерила (например, моностеарат глицерила (Kolliwax GMS II)), жирные эфиры сорбитана (например, полисорбат 20, полисорбат 80 (Span 80)), жирные эфиры полиэтиленгликоля (например, гексадециловый эфир полиэтиленгликоля (Cetomacrogol 1000), октадециловый эфир полиэтиленгликоля (Brij S2), полиоксиэтиленстеариловый эфир (Brij S721)) и эмульгирующие воски (Polawax)), полиоксидное касторовое масло и полиоксидгидрогенизированное касторовое масло (касторовое масло полиоксил 35), или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав содержит растворитель. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 5% до около 60% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 5% до около 50% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 10% до около 60% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 10% до около 50% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 10% до около 40% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит один или большее количество гидроксильного растворителя. В некоторых

вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит одно или большее количество веществ, выбранных из диэфиров диэтиленгликоля (например, моноэтилового эфира диэтиленгликоля (Транскутол Р)), глицерина, алкиленгликолей (например, пропиленгликоля) или полиэтиленгликолей (например, PEG400).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав содержит один или большее количество хелатирующих агентов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения хелатирующий агент представляет собой EDTA.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав содержит один или большее количество консервантов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения один или большее количество консервантов представляют собой бензиловый спирт, метилпарабен, пропилпарабен, феноксиэтанол и их комбинации.

Способы лечения

Настоящее изобретение дополнительно направлено на способы лечения кожного заболевания у пациента, нуждающегося в этом, включающие местное применение на пораженном участке пациента состава для местного применения, содержащего ингибитор JAK 1/2, которым является руксолитиниб, или его фармацевтически приемлемой соли. В настоящем изобретении предлагаются способы, в которых органический аминный рН-регулирующий агент, представляет собой третичный амин. В настоящем изобретении также предлагаются способы, в которых ингибитор JAK1/2 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой руксолитиниба фосфат. В настоящем изобретении также предлагаются способы, при которых кожное заболевание представляет собой аутоиммунное или воспалительное заболевание кожи.

В настоящем изобретении также предлагаются способы, в которых возникает синергетический эффект между ингибитором JAK1/2 или его фармацевтически приемлемой солью и аминным рН-регулирующим агентом.

В настоящем изобретении также предлагаются способы, в которых фармацевтический состав вводят по меньшей мере один раз в день. В настоящем изобретении также предлагаются способы, в которых фармацевтический состав вводят по меньшей мере два раза в день.

В настоящем изобретении также предлагается способы, в которых состав для местного применения находится в форме, выбранной из крема, лосьона, пены или пенящегося состава, спрея (например, спрея с помпой), водного геля, неводного геля и эмульгированного геля. В настоящем изобретении также предлагается способы, в которых состав для местного применения представляет собой крем или лосьон.

Заболевания кожи

В настоящем изобретении также предлагаются способы лечения кожного заболевания у пациента, нуждающегося в этом, включающие местное применение на пораженном участке пациента состава для местного применения, содержащего ингибитор JAK 1/2, которым является руксолитиниб, или его фармацевтически приемлемая соль, и органический аминный рН-регулирующий агент. В некоторых вариантах осуществления

настоящего изобретения кожное заболевание представляет собой аутоиммунное заболевание кожи.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кожное заболевание представляет собой воспалительное заболевание кожи.

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

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

В некоторых вариантах осуществления кожное заболевание опосредовано Defb4, S100a12 или Serpinb4.

S100a12 представляет собой значимый маркер активности заболевания псориазом (Wilsmann-Theis, D, et al., *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 30(7):1165-70 (2016); doi: 10.1111/jdv.13269, который полностью включен в данный документ посредством ссылки). Defb4 кодирует человеческий бета-дефенсин 2(hBD2), антимикробный пептид, который играет важную роль в воспалительных процессах в коже и важен в патогенезе псориаза (Johansen C, et al., *J Invest Derm*, 136(8): 1608-1616 (2016); doi: 10.1016/j.jid.2016.04.012, который полностью включен в данный документ посредством ссылки). Serpinb4 способствует воспалению у пациентов с хроническими заболеваниями кожи, включая атопический дерматит (Sivaprasad, U et al., *J Invest Derm* 135(1):160-169 (2015); DOI:10.1038/jid.2014.353, который полностью включен в данный документ посредством ссылки).

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

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

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кожное заболевание представляет собой псориаз. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения псориаз опосредован интерлейкином 22 (IL-22), хемокином 10 с мотивом C-X-C (CXCL10), матричной металлопептидазой 12 (MMP12) или их комбинацией. Связь между псориазом и IL-22, CXCL10 и/или MMP12 можно обнаружить, например, в IL-22, CXCL10 и/или MMP12, см. He et al. «Tape strips detect distinct immune and barrier profiles in atopic dermatitis and psoriasis», *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jul 9;

S0091-6749(20)30824-1, PMID: 32709423, который полностью включен в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения псориаз опосредован интерлейкином 22 (IL-22). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения псориаз опосредован хемокином 10 с мотивом C-X-C (CXCL10). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения псориаз опосредован матриксной металлопептидазой 12 (MMP12). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения псориаз выбран из бляшечного псориаза, псориаза ногтей, интертригинозного псориаза, ладонно-подошвенного псориаза и пустулезного псориаза. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения псориаз представляет собой бляшечный псориаз. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения бляшечный псориаз опосредован интерлейкином 22 (IL-22). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения бляшечный псориаз опосредован хемокином 10 с мотивом C-X-C (CXCL10). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения бляшечный псориаз опосредован матриксной металлопептидазой 12 (MMP12).

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

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кожное заболевание представляет собой алопецию. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кожное заболевание представляет собой очаговую алопецию. Связь между очаговой алопецией и IL-22 можно найти, например, у Loh *et al.* «Role of T helper 17 cells and T regulatory cells in alopecia areata: comparison of lesion and serum cytokine between controls and patients» J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Jun;32(6):1028-1033., PMID: 29283462. Связь между очаговой алопецией и CXCL10 можно найти, например, у Duca *et al.* «Frontal fibrosing alopecia shows robust T helper 1 and Janus kinase 3

skewing» Br J Dermatol. 2020 Mar 25, PMID: 32215911. Каждая из ссылок, цитируемых в данном документе, полностью включена в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения алоpecia опосредована интерлейкином 22 (IL-22). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения алоpecia опосредована хемокином 10 с мотивом C-X-C (CXCL10).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кожное заболевание представляет собой витилиго. Связь между витилиго и IL-22 можно найти, например, у Czarnowicki *et al.* «Blood endotyping distinguishes the profile of vitiligo from that of other inflammatory and autoimmune skin diseases» J Allergy Clin Immunol. 2019 Jun;143(6):2095-2107. PMID: 30576756. Связь между витилиго и CXCL10 можно найти, например, у Abdallah *et al.* «CXCL-10 and Interleukin-6 are reliable serum markers for vitiligo activity: A multicenter cross-sectional study» Pigment Cell Melanoma Res. 2018 Mar;31(2):330-336. PMID: 29094481. Каждая из ссылок, цитируемых в данном документе, полностью включена в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения витилиго опосредовано интерлейкином 22 (IL-22). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения витилиго опосредовано хемокином 10 с мотивом C-X-C (CXCL10).

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

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кожное заболевание представляет собой красный волосистый лишай. Связь между красным волосистым лишаем и IL-22 можно найти, например, у Loh *et al.* «Interleukin 23-Helper T Cell 17 Axis as a Treatment Target for Pityriasis Rubra Pilaris» JAMA Dermatol. 2017 Apr 1;153(4):304-308, PMID: 28122069. Связь между красным волосистым лишаем и CXCL10 можно найти, например, у Adnot-Desanlis *et al.* «Effectiveness of infliximab in pityriasis rubra pilaris is associated with pro-inflammatory cytokine inhibition» Dermatology 2013;226(1):41-6, PMID: 23548788. Каждая из ссылок, цитируемых в данном документе, полностью включена в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения красный волосистый лишай опосредован интерлейкином 22 (IL-22). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения красный волосистый лишай опосредован хемокином 10 с мотивом C-X-C (CXCL10).

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

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кожное заболевание представляет собой ладонно-подошвенную кератодермию. Связь между ладонно-подошвенной кератодермией и IL-22 можно найти, например, у Druetz *et al.* «Association of Transient Palmoplantar Keratoderma With Clinical and Immunologic Characteristics of Bullous Pemphigoid» JAMA Dermatol. 2019 Feb 1;155(2):216-220, PMID: 30484821, который полностью включен в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ладонно-подошвенная кератодермия опосредована интерлейкином 22 (IL-22).

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

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

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кожное заболевание красный плоский лишай. Связь между красным плоским лишаем и IL-22 можно найти, например, у Chen *et al.* «Immunoexpression of interleukin-22 and interleukin-23 in oral and cutaneous lichen planus lesions: a preliminary study» Mediators Inflamm. 2013;2013:801974, PMID: 24376306. Связь между красным плоским лишаем и CXCL10 можно найти, например, у Domingues *et al.* «The dysfunctional innate immune response triggered by Toll-like receptor activation is restored by TLR7/TLR8 and TLR9 ligands in cutaneous lichen planus» Br J Dermatol. 2015 Jan;172(1):48-55, PMID: 24976336 и Wenzel *et*

al. «CXCR3 <-> ligand-mediated skin inflammation in cutaneous lichenoid graft-versus-host disease» *J Am Acad Dermatol.* 2008 Mar;58(3):437-42, PMID: 18280341, который полностью включен в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения красный плоский лишай опосредован интерлейкином 22 (IL-22). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения красный плоский лишай опосредован хемокином 10 с мотивом С-Х-С (CXCL10).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кожное заболевание представляет собой кожную Т-клеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кожная Т-клеточная лимфома опосредована интерлейкином 22 (IL-22), хемокином 10 с мотивом С-Х-С (CXCL10), матриксной металлопептидазой 12 (MMP12) или их комбинацией. Связь между кожной Т-клеточной лимфомой и IL-22 и/или MMP12 можно найти, например, у Litvinov *et al.* «The Use of Transcriptional Profiling to Improve Personalized Diagnosis and Management of Cutaneous T-cell Lymphoma (CTCL)» *Clin Cancer Res.* 2015 Jun 15;21(12):2820-9, PMID: 25779945. Связь между кожной Т-клеточной лимфомой и CXCL10 можно найти, например, у Mehul *et al.* «Proteomic analysis of stratum corneum in Cutaneous T-Cell Lymphomas and psoriasis» *Exp Dermatol.* 2019 Mar;28(3):317-321, PMID: 30637808. Каждая из ссылок, цитируемых в данном документе, полностью включена в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кожная Т-клеточная лимфома опосредована интерлейкином 22 (IL-22). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кожная Т-клеточная лимфома опосредована хемокином 10 с мотивом С-Х-С (CXCL10). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кожная Т-клеточная лимфома опосредована матриксной металлопептидазой 12 (MMP12).

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

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кожное заболевание представляет собой контактный дерматит. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения контактный дерматит опосредован интерлейкином 22 (IL-22), хемокином 10 с мотивом С-Х-С (CXCL10), матриксной металлопептидазой 12 (MMP12) или их комбинацией. Связь между контактным дерматитом и IL-22 можно найти, например, у Robb *et al.* «Prostaglandin E 2 stimulates adaptive IL-22 production and promotes allergic contact dermatitis» *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Jan;141(1):152-162, PMID: 28583370. Связь между контактным дерматитом и CXCL10 можно найти, например, у Brans *et al.* «Stratum corneum levels of inflammatory

mediators and natural moisturizing factor in patch test reactions to thiurams and fragrances and their possible role in discrimination between irritant and allergic reactions to hapten mixtures» *Contact Dermatitis*. 2020 Nov 21, PMID: 33222241. Связь между контактным дерматитом и MMP12 можно найти, например, у Meguro *et al.* «SOCS3 Expressed in M2 Macrophages Attenuates Contact Hypersensitivity by Suppressing MMP-12 Production» *J Invest Dermatol*. 2016 Mar;136(3):649-657, PMID: 27015453. Каждая из ссылок, цитируемых в данном документе, полностью включена в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения контактный дерматит опосредован интерлейкином 22 (IL-22). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения контактный дерматит опосредован хемокином 10 с мотивом С-Х-С (CXCL10). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения контактный дерматит опосредован матриксной металлопептидазой 12 (MMP12).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кожное заболевание представляет собой ихтиоз. Связь между ихтиозом и IL-22 можно найти, например, у Czarnowicki *et al.* «The Major Orphan Forms of Ichthyosis Are Characterized by Systemic T-Cell Activation and Th-17/Tc-17/Th-22/Tc-22 Polarization in Blood» *J Invest Dermatol*. 2018 Oct;138(10):2157-2167, PMID: 29660300, который полностью включен в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ихтиоз опосредован интерлейкином 22 (IL-22). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ихтиоз представляет собой вульгарный ихтиоз, X-сцепленный ихтиоз, буллезную врожденную ихтиозиформную эритродермию (BCIE), небуллезную врожденную ихтиозиформную эритродермию (NBCIE), ламеллярный ихтиоз, ихтиоз Арлекина, синдром ихтиоза или приобретенный ихтиоз.

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

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кожное заболевание представляет собой розацеа, псориазический артрит, кожный фиброз, кольцевидную склеродермию, невус Шпиц, дерматофитоз или обыкновенные угри. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кожное заболевание представляет собой розацеа. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения розацеа опосредована интерлейкином 22 (IL-22) или хемокином 10 с мотивом С-Х-С (CXCL10) или их комбинацией. Связь между розацеа и IL-22 и/или CXCL10 можно найти, например, см. Buhl, et al., *J. Invest. Derm.*, 135(9), P2198-2208 (2015), PMID: 25848978, который полностью включен в данный документ посредством ссылки. В

некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения розацеа опосредована интерлейкином 22 (IL-22). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения псориаз представляет собой розацеа, обусловленную хемокином 10 мотива С-Х-С (CXCL10). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кожное заболевание представляет собой псориаз, опосредованный S100a12. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кожное заболевание представляет собой псориатический артрит, опосредованный S100a12. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кожное заболевание представляет собой кожный фиброз, опосредованный S100a12. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кожное заболевание представляет собой кольцевидную склеродермию, опосредованную S100a12. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кожное заболевание представляет собой атопический дерматит, опосредованный S100a12. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кожное заболевание представляет собой невус Шпиц, опосредованный S100a12.

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

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

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

состава в расчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав для местного применения содержит от около 0,5% до около 1,5% по массе состава в расчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения руксолитиниб представляет собой руксолитиниба фосфат.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, описанный выше, аминный pH-регулирующий агент представляет собой третичный амин. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения органический аминный pH-регулирующий агент представляет собой алканоламин. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения алканоламин представляет собой ди- или триалканоламин. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, как описано выше, аминный pH-регулирующий агент, независимо выбран из троламина, триса, этаноламина, диэтанолamina, аммиака, диизопропаноламина, 1-амино-2-пропанола, 2-амино-2-этил-1,3-пропандиола, 2-амино-2-метил-1-пропанола, диизопропиламина, имидазола и пиридина.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аминный pH-регулирующий агент представляет собой троламин.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения доведение pH состава до $>5,5\%$ с помощью троламина увеличивало загрузку лекарственного средства до $>8\%$ масс.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аминный pH-регулирующий агент присутствует в количестве, позволяющем регулировать pH состава, при этом состав имеет pH от около 5,0 до около 8,0, от около 5,5 до около 7,5 или от около 5,5 до около 7,0. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аминный pH-регулирующий агент, присутствует в количестве до 11% масс. или до 2,6% масс. Кроме того, например, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аминный pH-регулирующий агент присутствует в количестве от около 0,25% до около 0,5%, от около 0,5% до около 0,75%, от около 0,75% до около 1%, от около 1% до около 1,25%, от около 1,25% до около 1,5%, от около 1,5% до около 1,75%, от около 1,75% до около 2%, от около 2% до около 2,25%, от около 2,25% до около 2,5%, от около 2,5% до около 2,6%, от около 2,6% до около 2,75%, от около 2,75% до около 3%, от около 3% до около 4%, от около 4% до около 5%, от около 5% до около 6%, от около 6% до около 7%, от около 7% до около 8%, от около 8% до около 9%, от около 9% до около 10%, от около 10% до около 11% масс. по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения существует синергический эффект между ингибитором JAK 1/2 или его фармацевтически приемлемой солью и органическим аминным pH-регулирующим агентом.

В настоящем изобретении также предлагается фармацевтический состав, при этом указанный состав имеет pH от около 5,0 до около 8,0, от около 5,5 до около 7,5 или от

около 5,5 до около 7,0.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагаются способы, описанные в данном документе, в которых ингибитор JAK 1/2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в терапевтически эффективном количестве.

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

Составы, содержащие воду и этанол

В настоящем изобретении дополнительно предлагается состав для местного применения для лечения кожного заболевания, содержащий ингибитор JAK 1/2, которым является руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль, воду и этанол. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор JAK 1/2 представляет собой фармацевтически приемлемую соль руксолитиниба. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор JAK 1/2 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой руксолитиниба фосфат. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор JAK 1/2 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой сульфат руксолитиниба. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор JAK 1/2 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой малеат руксолитиниба.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от около 0,05% до около 3,0% или от около 0,05% до около 1,5% масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание. Кроме того, например, в настоящем изобретении предлагается состав, который содержит около 0,05%, около 0,06%, около 0,07%, около 0,08%, около 0,09%, около 0,1%, около 0,15%, около 0,2%, около 0,25%, около 0,3%, около 0,35%, около 0,4%, около 0,45%, около 0,5%, около 0,55%, около 0,6%, около 0,65%, около 0,7%, около 0,75%, около 0,8%, около 0,85%, около 0,9%, около 0,95%, около 1,0%, около 1,05%, около 1,1%, около 1,15%, около 1,2%, около 1,25%, около 1,3%, около 1,35%, около 1,4%, около 1,45%, около 1,5%, около 1,55%, около 1,6%, около 1,65%, около 1,7%, около 1,75%, около 1,8%, около 1,85%, около 1,9%, около 1,95%, около 2,0%, около 2,5% или около 3,0% по массе состава в расчете на свободное основание.

В настоящем изобретении предлагается состав, который находится в форме, выбранной из крема, лосьона, пены или пенящегося состава, спрея (например, спрея с помпой), водного геля, неводного геля и эмульгированного геля. В настоящем изобретении предлагается состав, который представляет собой крем или лосьон. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав представляет собой состав спрея (например, состав спрея с помпой).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения этанол содержит от около 20% до около 90% глицерина по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения этанол содержит от около 30% до около 90%

глицерина по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения этанол содержит от около 30% до около 80% глицерина по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения этанол содержит от около 40% до около 80% глицерина по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения этанол содержит от около 30% до около 90% глицерина по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения этанол содержит от около 40% до около 90% глицерина по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав дополнительно содержит органический рН-регулирующий агент. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения органический аминный рН-регулирующий агент представляет собой третичный амин. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения органический аминный рН-регулирующий агент представляет собой алканоламин. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения алканоламин представляет собой ди- или триалканоламин. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения органический аминный рН-регулирующий агент независимо выбран из троламина, триса, этаноламина, диэтанолamina, аммиака, диизопропаноламина, 1-амино-2-пропанола, 2-амино-2-этил-1,3-пропандиола, 2-амино-2-метил-1-пропанола, диизопропиламина, имидазола и пиридина. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аминный рН-регулирующий агент представляет собой троламин.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав представляет собой состав спрея. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав содержит воду, растворитель и этанол. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав спрея содержит воду, растворитель, этанол и пленкообразующий компонент.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода присутствует в количестве от около 5% до около 65% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода присутствует в количестве от около 10% до около 70% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода присутствует в количестве от около 10% до около 60% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода присутствует в количестве от около 15% до около 50% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода присутствует в количестве от около 5% до около 60% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода присутствует в количестве от около 5% до около 50% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода присутствует в количестве от около 10% до около 65% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода присутствует в количестве от около 10% до около 50% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода присутствует в количестве от около 15% до около 65% по массе состава.

присутствует в количестве от около 50% до около 70% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения этанол присутствует в количестве от около 30% до около 85% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения этанол присутствует в количестве от около 30% до около 80% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения этанол присутствует в количестве от около 30% до около 75% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения этанол присутствует в количестве от около 30% до около 70% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав содержит пленкообразующий компонент. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пленкообразующий компонент содержит один или большее количество пленкообразующих агентов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пленкообразующий компонент присутствует в количестве от около 0,1% до около 30% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пленкообразующий компонент присутствует в количестве от около 0,1% до около 20% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пленкообразующий компонент присутствует в количестве от около 1% до около 30% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пленкообразующий компонент присутствует в количестве от около 0,5% до около 20% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пленкообразующий компонент присутствует в количестве от около 0,1% до около 15% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пленкообразующий компонент присутствует в количестве от около 0,1% до около 5% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пленкообразующий компонент содержит один или большее количество пленкообразующих полимеров. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пленкообразующий компонент содержит один или большее количество пленкообразующих катионных сополимеров. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пленкообразующий компонент содержит один или большее количество пленкообразующих неионогенных полимеров. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пленкообразующий компонент содержит один или большее количество пленкообразующих анионных сополимеров. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пленкообразующий компонент содержит один или большее количество пленкообразующих агентов, выбранных из поливинипирролидина, катионного метакрилатного полимера (например, Eudragit 100), гидрофильного неионогенного поверхностно-активного вещества (например, Полосамер 407, который представляет собой триблок-сополимер, состоящий из полипропиленгликоля, окруженного двумя гидрофильными блоками полиэтиленгликоля) и сополимера моноалкилового эфира поли (метилвинилового эфира/малеиновой кислоты)

(например, Gantres[™] ES-435). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пленкообразующий компонент содержит катионный сополимер диметиламиноэтилметакрилата, бутилметакрилата и метилметакрилата в соотношении 2:1:1 (Eudragit E 100), триблок-сополимер полиэтиленгликоля, сополипропиленгликоля и полиэтиленгликоля (например, поллоксамер, такой как поллоксамер 407), или сополимер моноалкилового эфира поли(метилвинилового эфира/малеиновой кислоты) (например, Gantrez ES-435), или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав содержит один или большее количество консервантов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения один или большее количество консервантов представляют собой бензиловый спирт, метилпарабен, пропилпарабен, феноксиэтанол, бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав содержит один или большее количество хелатирующих агентов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения хелатирующий агент представляет собой EDTA.

Составы, содержащие глицерин и транскутол Р

В настоящем изобретении дополнительно предлагается состав для местного применения для лечения кожного заболевания, содержащий ингибитор JAK 1/2, которым является руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль, и растворитель, причем растворитель содержит глицерин и транскутол Р. В настоящем изобретении дополнительно предлагается состав для местного применения для лечения кожного заболевания, содержащий ингибитор JAK 1/2, которым является руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль, воду и растворитель, причем растворитель содержит глицерин и транскутол Р. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор JAK 1/2 представляет собой фармацевтически приемлемую соль руксолитиниба. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор JAK 1/2 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой руксолитиниба фосфат. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор JAK 1/2 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой сульфат руксолитиниба. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ингибитор JAK 1/2 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой малеат руксолитиниба.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от около 0,05% до около 3,0% или от около 0,05% до около 1,5% масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в пересчете на свободное основание. Кроме того, например, в настоящем изобретении предлагается состав, который содержит около 0,05%, около 0,06%, около 0,07%, около 0,08%, около 0,09%, около 0,1%, около 0,15%, около 0,2%, около 0,25%, около 0,3%, около 0,35%, около 0,4%, около 0,45%, около 0,5%, около 0,55%, около 0,6%, около 0,65%, около 0,7%, около 0,75%, около 0,8%, около 0,85%, около

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

В настоящем изобретении предлагается состав, который находится в форме, выбранной из крема, лосьона, пены или пенящегося состава, спрея (например, спрея с помпой), , водного геля, неводного геля и эмульгированного геля. В настоящем изобретении предлагается состав, который представляет собой крем или лосьон. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав представляет собой состав спрея (например, состав спрея с помпой).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит глицерин в количестве от около 10% до около 90% по массе компонента и транскутол Р в количестве от около 10% до около 90% по массе компонента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит глицерин в количестве от около 20% до около 80% по массе компонента и транскутол Р в количестве от около 20% до около 80% по массе компонента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит глицерин в количестве от около 30% до около 70% по массе компонента и транскутол Р в количестве от около 30% до около 70% по массе компонента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит глицерин в количестве от около 40% до около 60% по массе компонента и транскутол Р в количестве от около 40% до около 60% по массе компонента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соотношение глицерина и транскутола составляет около 1:1.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав дополнительно содержит органический рН-регулирующий агент. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения органический аминный рН-регулирующий агент представляет собой третичный амин. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения органический аминный рН-регулирующий агент представляет собой алканоламин. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения алканоламин представляет собой ди- или триалканоламин. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения органический аминный рН-регулирующий агент независимо выбран из троламина, триса, этаноламина, диэтанолamina, аммиака, диизопропаноламина, 1-амино-2-пропанола, 2-амино-2-этил-1,3-пропандиола, 2-амино-2-метил-1-пропанола, диизопропиламина, имидазола и пиридина. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аминный рН-регулирующий агент представляет собой троламин.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав представляет собой состав лосьона. В одном варианте осуществления настоящего изобретения состав представляет собой состав водного лосьона. В некоторых вариантах

осуществления настоящего изобретения состав лосьона представляет собой эмульсию масло-в-воде. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав лосьона содержит воду и масляный компонент. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав лосьона содержит воду, растворитель и масляный компонент. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент содержит эмульгатор или смачивающий агент. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент содержит один или большее количество стабилизирующих агентов.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода присутствует в количестве от около 10% до около 90% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода присутствует в количестве от около 10% до около 80% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода присутствует в количестве от около 10% до около 70% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода присутствует в количестве от около 10% до около 60% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода присутствует в количестве от около 20% до около 90% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода присутствует в количестве от около 20% до около 80% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода присутствует в количестве от около 20% до около 70% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода присутствует в количестве от около 25% до около 60% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вода присутствует в количестве от около 30% до около 60% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент присутствует в количестве от около 5% до около 60% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент присутствует в количестве от около 5% до около 50% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент присутствует в количестве от около 10% до около 60% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент присутствует в количестве от около 10% до около 50% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент присутствует в количестве от около 10% до около 40% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент присутствует в количестве от около 10% до около 30% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент содержит одно или большее количество веществ, выбранных из следующего: жирные спирты (например, цетиловый спирт, стеариловый спирт, цетостеариловый спирт (например, Kolliphor CSA50) и октодеканол (Kolliphor OD)), жирные кислоты, жирные эфиры, жирные эфиры глицерила (например, моностеарат глицерила (Kolliwax GMS II)),

жирные эфиры сорбитана (например, полисорбат 20, полисорбат 80 (Span 80)), жирные эфиры полиэтиленгликоля (например, стеарат PEG 100 (компонент Arlacel 165), гексадециловый эфир полиэтиленгликоля (Cetomacrogol 1000), октадециловый эфир полиэтиленгликоля (Brij S2), полиоксиэтилен стеариловый эфир (Brij S721)), воски (например, парафин (мягкий белый парафин), эмульгирующие воски (Polawax)), минеральные, натуральные, гидрогенизированные и силиконовые масла (например, легкое минеральное масло, касторовое масло, силиконовые масла (например, циклометикон, диметикон), гидрогенизированные касторовые масла (Kolliphor HCO), и триглицериды (каприловый/каприновый триглицерид (Crodamol GTCC), триглицериды средней цепи), или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляный компонент содержит одно или большее количество веществ, выбранных из следующего: жирные кислоты (например, ланолиновая кислота), жирные спирты (например, ланолиновый спирт), углеводородные масла и воски (например, петролатум), полигидрические спирты (например, пропиленгликоль), силиконы (например, диметикон), стеринны (например, холестерин), растительный или животный жир (например, масло какао), растительный воск (например, карнаубский воск), эфир воска (например, пчелиный воск), или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор или смачивающий агент присутствует в количестве от около 1% до около 40% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор или смачивающий агент присутствует в количестве от около 1% до около 30% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор или смачивающий агент присутствует в количестве от около 1% до около 20% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор или смачивающий агент присутствует в количестве от около 2% до около 20% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор или смачивающий агент присутствует в количестве от около 5% до около 20% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор или смачивающий агент содержит один или большее количество неионогенных эмульгаторов и эмульгирующих восков или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эмульгатор или смачивающий агент содержит одно или большее количество веществ, выбранных из следующего: жирные спирты (например, цетиловый спирт, стеариловый спирт, цетостеариловый спирт (например, Kolliphor CSA50) и октодеканол (Kolliphor OD)), жирные кислоты, жирные эфиры, жирные эфиры глицерина (например, моностеарат глицерина (Kolliwax GMS II)), жирные эфиры сорбитана (например, полисорбат 20, полисорбат 80 (Span 80)), жирные эфиры полиэтиленгликоля (например, полиэтиленгликоль гексадециловый эфир (Cetomacrogol 1000), октадециловый эфир полиэтиленгликоля (Brij S2), стеариловый эфир полиоксиэтилена (Brij S721)) и эмульгирующие воски (Polawax)) или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения масляная фаза содержит один или большее количество стабилизирующих агентов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения один или большее количество стабилизирующих агентов содержат одно или большее количество веществ, независимо выбранных из полисахаридов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения один или большее количество стабилизирующих агентов представляют собой ксантановую камедь.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав содержит растворитель. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 5% до около 70% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 5% до около 60% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 5% до около 50% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 10% до около 70% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 10% до около 60% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 10% до около 50% по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель присутствует в количестве от около 10% до около 40% по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель дополнительно содержит один или большее количество дополнительных гидроксильированных растворителей. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит одно или большее количество веществ, выбранных из диэфиров диэтиленгликоля (например, моноэтилового эфира диэтиленгликоля (Транскутол Р)), алкиленгликолей (например, пропиленгликоля) или полиэтиленгликолей (например, PEG400).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит от около 0,1% до около 20% глицерина по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит от около 1% до около 20% глицерина по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит от около 5% до около 20% глицерина по массе состава. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель содержит от около 10% до около 20% глицерина по массе состава.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав содержит один или большее количество хелатирующих агентов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения хелатирующий агент представляет собой EDTA.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав содержит один или большее количество консервантов. В некоторых вариантах осуществления

настоящего изобретения один или большее количество консервантов представляют собой бензиловый спирт, метилпарабен, пропилпарабен, феноксиэтанол и их комбинации.

Определения

В контексте данного документа термин «пораженный участок кожи» относится к участку кожи пациента, имеющему кожное заболевание, как описано в данном документе.

В контексте данного документа термин «руксолитиниба фосфат» означает фосфорнокислую соль руксолитиниба, при этом руксолитиниб и фосфорная кислота находятся в соотношении 1:1.

В контексте данного документа термин «алканоламин» представляет собой $\text{HO}-(\text{C}_{2-6} \text{ алкил})_n$ амин, при этом n равно 1, 2 или 3, а C_{2-6} алкильные группы выбраны независимо и могут представлять собой алкильные группы с разветвленной или прямой цепью.

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

В контексте данного документа термины «препарат для местного применения», «фармацевтическая композиция» или «фармацевтический состав» применяются взаимозаменяемо и относятся к композициям и/или лекарственным формам, которые, в рамках рационального клинического суждения, подходят для применения в контакте с тканями человека и животных.

В контексте данного документа термин « C_{3-4} циклоалкил», применяемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к неароматическому моноциклическому углеводородному соединению, имеющему 3-4 атома углерода, которое может дополнительно содержать одну или большее количество алкениленовых групп в составе кольцевой структуры. Один или большее количество образующих кольцо атомов углерода циклоалкильной группы могут быть окислены с образованием карбонильных связей. Примеры C_{3-4} циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил и т.п. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения циклоалкильная группа представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения циклоалкильная группа представляет собой циклобутил.

В контексте данного документа термин «синергия» или «синергический эффект», когда он применяется в связи с описанием эффективности комбинации агентов или соединений, означает любой измеренный эффект комбинации, который превышает эффект, предсказанный по сумме эффекты отдельных агентов или соединений.

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

В контексте данного документа термин «видимый pH» относится к значению pH, измеренному в присутствии органического растворителя.

В контексте данного документа фраза «фармацевтически приемлемый» означает те соединения, материалы, композиции и/или лекарственные формы, которые, в рамках рационального клинического суждения, являются пригодными для применения в контакте с тканями человека и животных. В некоторых вариантах осуществления настоящего

изобретения «фармацевтически приемлемый» означает одобренный регуляторным ведомством Федерального правительства или правительством штата, или приведенный в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения у животных, а более конкретно для человека.

Заявленный в данном документе объект настоящего изобретения также включает фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в данном документе. В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным описанных соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем преобразования существующего кислотного или основного фрагмента в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, помимо прочего, соли минеральных или органических кислот и основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т. п. Фармацевтически приемлемые соли заявленного объекта включают обычные нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли заявленного объекта могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Как правило, такие соли можно получить путем взаимодействия свободной кислоты или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в их смеси; обычно предпочтительными являются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил (MeCN). Перечни подходящих солей можно найти в публикациях *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 и *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), каждая из которых полностью включена в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль фосфорной кислоты, соль серной кислоты или соль малеиновой кислоты.

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

В контексте данного документа термин «окклюзионный агент» относится к гидрофобному агенту или смеси гидрофобных агентов, которые образуют окклюзионную пленку на коже, которая уменьшает трансэпидермальную потерю воды (TEWL) путем предотвращения испарения воды из рогового слоя.

В контексте данного документа термин «агент, придающий жесткость» относится к

веществу или смеси веществ, которые повышают вязкость и/или консистенцию крема или улучшают реологические свойства крема.

В контексте данного документа термин «смягчающий компонент» относится к агенту, который смягчает или успокаивает кожу или успокаивает раздраженную внутреннюю поверхность.

В контексте данного документа термин «стабилизирующий агент» относится к веществу или смеси веществ, которые улучшают стабильность крема и/или совместимость компонентов в креме.

В контексте данного документа термин «растворитель» представляет собой жидкое вещество или смесь жидких веществ, способных растворять руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль, или другие вещества в креме. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанный растворитель представляет собой жидкое вещество или смесь жидких веществ, в которых руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль обладают приемлемой растворимостью. Например, растворитель представляет собой вещество или его смесь, в котором руксолитиниб или его фармацевтически приемлемая соль (в зависимости от того, что применяется) имеет растворимость по меньшей мере около 0,5% или больше, 1% или больше, 10 мг/мл или больше, по меньшей мере около 15 мг/мл или больше, или по меньшей мере около 20 мг/мл или больше.

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

В контексте данного документа фраза «хелатирующий агент» относится к соединению или смесям соединений, которые обладают способностью прочно связываться с ионами металлов.

В контексте данного документа фраза «% по массе состава» означает процентную концентрацию компонента в составе в пересчете на основе «% масс.». Например, 1 мас.% компонента $A = [(масса\ компонента\ A) / (общая\ масса\ состава)] \times 100$.

В контексте данного документа фраза «% по массе эмульсии в пересчете на свободное основание» ингибитора JAK, как описано в данном документе, такого как руксолитиниб или его фармацевтически приемлемой соли означает, что% масс. рассчитывается на основе массы руксолитиниба в общей эмульсии. Например, «1,5% масс. в пересчете на свободное основание» руксолитиниба фосфата означает, что на 100 граммов всего состава в эмульсии приходится 1,98 грамма руксолитиниба фосфата (что соответствует 1,5 граммам свободного основания, руксолитиниба).

В контексте данного документа фраза «% по массе состава в пересчете на свободное основание» ингибитора JAK, как описано в данном документе, такого как руксолитиниб или его фармацевтически приемлемой соли означает, что% масс. рассчитывается на основе массы руксолитиниба в общем составе. Например, «1,5% масс. в пересчете на свободное основание» руксолитиниба фосфата означает, что на 100

граммов всего состава приходится 1,98 грамма руксолитиниба фосфата (что соответствует 1,5 граммам свободного основания, руксолитиниба). Если это еще не указано в Примерах, процентное содержание руксолитиниба фосфата можно пересчитать в свободное основание путем умножения на коэффициент пересчета 0,7575.

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

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

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

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

В контексте данного документа термин «жирный эфир сорбитана» включает

продукты, полученные из сорбитана или сорбитола и жирных кислот и, необязательно, звеньев полиэтиленгликоля, включая сложные эфиры сорбитана и полиэтоксильированные сложные эфиры сорбитана. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жирный эфир сорбитана представляет собой полиэтоксильированный эфир сорбитана.

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

В контексте данного документа термин «полиэтоксильированный сложный эфир сорбитана» относится к соединению или их смеси, полученному в результате этерификации сложного эфира сорбитана. Полиоксиэтиленовая часть соединения может находиться между жирным эфиром и сорбитановой частью. В контексте данного документа термин «сложный эфир сорбитана» относится к соединению или смеси соединений, полученному в результате этерификации сорбита и по меньшей мере одной жирной кислоты. Жирные кислоты, пригодные для получения сложных эфиров полиэтоксильированного сорбитана, включают, помимо прочих, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полиоксиэтиленовая часть соединения или смеси содержит от около 2 до около 200 оксиэтиленовых звеньев. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полиоксиэтиленовая часть соединения или смеси содержит от около 2 до около 100 оксиэтиленовых звеньев. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полиоксиэтиленовая часть соединения или смеси содержит от около 4 до около 80 оксиэтиленовых звеньев. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полиоксиэтиленовая часть соединения или смеси содержит от около 4 до около 40 оксиэтиленовых звеньев. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полиоксиэтиленовая часть соединения или смеси содержит от около 4 до около 20 оксиэтиленовых звеньев. Подходящие полиэтоксильированные сложные эфиры сорбитана включают, помимо прочего, серию Tween™ (доступную от компании Uniqema), которая включает Tween 20 (POE(20) монолаурат сорбитана), 21 (POE(4) монолаурат сорбитана), 40 (POE(20) сорбитанмонопальмитат), 60 (POE(20) сорбитанмоностеарат), 60K (POE(20) сорбитанмоностеарат), 61 (POE(4) сорбитанмоностеарат), 65 (POE(20) сорбитантристеарат), 80 (POE(20) сорбитанмоноолеат), 80K (POE(20)

сорбитанмоноолеат), 81 (РОЕ(5) сорбитанмоноолеат) и 85 (РОЕ(20) сорбитантриолеат). В контексте данного документа аббревиатура «РОЕ» относится к полиоксиэтилену. Число, следующее за аббревиатурой РОЕ, относится к количеству повторяющихся оксиэтиленовых звеньев в соединении. Другие подходящие сложные эфиры полиэтиоксилированного сорбитана включают сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот, перечисленные в публикации R. C. Rowe и P. J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006), 5th ed., которая полностью включена в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полиэтиоксилированный эфир сорбитана представляет собой полисорбат. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения полиэтиоксилированный эфир сорбитана представляет собой полисорбат 20.

В контексте данного документа термин «глицерилловые жирные эфиры» относится к моно-, ди- или триглицеридам жирных кислот. Глицерилловые жирные эфиры могут быть необязательно замещены группами сульфоновой кислоты или их фармацевтически приемлемыми солями. Подходящие жирные кислоты для получения глицеридов жирных кислот включают, помимо прочих, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения сложный жирный эфир глицерина представляет собой моноглицерид жирной кислоты, имеющий от 12 до 18 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения алкиловый эфир глицерина представляет собой стеарата глицерина.

В данном контексте термин «триглицерид» относится к триглицериду жирной кислоты. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения триглицериды представляют собой триглицериды со средней длиной цепи.

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

В контексте данного документа термин «полиэтиленгликоль» относится к полимеру, содержащему мономерные звенья этиленгликоля формулы -О-СН₂-СН₂-. Подходящие полиэтиленгликоли могут иметь свободную гидроксильную группу на каждом конце полимерной молекулы или могут иметь одну или большее количество гидроксильных групп, этерифицированных низшим алкилом, например, метильную группу. Также подходящими являются производные полиэтиленгликолей, имеющие этерифицируемые карбоксильные группы. Полиэтиленгликоли, применимые в настоящем изобретении, могут быть полимерами с любой длиной цепи или молекулярной массой и могут включать разветвления. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения средняя молекулярная масса полиэтиленгликоля составляет от около 200 до около 9000. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения средняя молекулярная масса полиэтиленгликоля составляет от около 200 до около 5000. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения средняя молекулярная

масса полиэтиленгликоля составляет от около 200 до около 900. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения средняя молекулярная масса полиэтиленгликоля составляет около 400. Подходящие полиэтиленгликоли включают, помимо прочего, полиэтиленгликоль-200, полиэтиленгликоль-300, полиэтиленгликоль-400, полиэтиленгликоль-600 и полиэтиленгликоль-900. Число после дефиса в названии относится к средней молекулярной массе полимера.

В контексте данного документа термин "содержит" эквивалентен термину "включает".

В контексте данного документа термины «субъект», «индивидуум» или «пациент», которые применяются взаимозаменяемо, относятся к человеку. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения «субъект», «индивидуум» или «пациент» нуждается в указанном лечении.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединения или их фармацевтически приемлемые соли, или их фармацевтические составы, их составы для местного применения, как описано в данном документе, вводят в терапевтически эффективном количестве. В контексте данного документа фраза «терапевтически эффективное количество» относится к количеству активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или лекарственный ответ, который требуется в ткани, системе, животном, индивидууме или человеке исследователем, ветеринаром, врачом или другим клиницистом.

В контексте данного документа термин «лечение» или «терапия» относится к одному или более из (1) подавления заболевания; например, подавление заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (т.е. остановку дальнейшего развития патологии и/или симптоматики); (2) облегчение болезни; например, облегчение заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (то есть реверсию патологии и/или симптоматики), такое как уменьшение тяжести заболевания; или (3) предотвращение заболевания, состояния или расстройства у человека, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или расстройству, но еще не испытывает или не проявляет патологию или симптоматику заболевания. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения термин лечение относится к ингибированию или ослаблению заболевания. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения лечение предотвращает заболевание.

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

ПРИМЕРЫ

Заявленный в данном документе объект настоящего изобретения будет описан

более подробно на конкретных примерах. Следующие примеры предложены в иллюстративных целях и не предназначены для ограничения каким-либо образом заявленного в данном документе объекта настоящего изобретения. Специалисты в данной области техники легко распознают множество некритических параметров, которые могут быть изменены или модифицированы для получения по существу тех же результатов.

Пример 1: Растворимость руксолитиниба фосфата

Растворимость руксолитиниба фосфата в водных средах представлена в **Таблице 1**. Руксолитиниб фосфат был существенно более растворим (около 1,8% масс.) в небуферной воде по сравнению с водой с pH 5 или 7.

Таблица 1: Растворимость (% масс.) руксолитиниба фосфата (в пересчете на его солевые формы) в водных средах. Данные представлены как среднее значение $n=3$ с диапазоном в скобках.

Система	Растворимость (% масс.)
	Руксолитиниба фосфат
Деионизированная вода	1,81 (1,80-1,81)
Буфер (pH 5)*	0,04 (0,04-0,04)
Буфер (pH 7)*	0,03 (0,03-0,03)

(*) - Загружено в количестве 0,1% масс. лекарственного средства (в пересчете на свободное основание)

Пример 2: Растворимость руксолитиниба фосфата с троламином в качестве агента, регулирующего pH

Неожиданно было обнаружено, что применение троламина для регулирования pH систем растворителей улучшает растворимость руксолитиниба фосфата. Были проведены различные итерации систем растворителей, в которых в качестве раствора для регулировки pH вместо NaOH применялся троламин (одобренный для местного применения FDA IID до 2,6% масс.), а система растворителей была доведена до объема либо водой, либо PEG 200. Композиции систем растворителей, их видимых pH и растворимость руксолитиниба фосфата в системах подробно описаны в **Таблицах 2 и 3**.

SSCR27-29 имели разные уровни доведения pH, при этом SSCR30 представлял собой контроль без доведения pH. SSCR31-32 имеют доведение pH до 4,0 и 5,0. SSAG05 основан на SSAG01 без доведения pH, тогда как SSAG06 и SSAG07 имеют доведение pH до 4,0 и 5,5 соответственно. SSNA03 имеет доведение pH до 5,5.

Эти эксперименты продемонстрировали, что чем больше троламина включается в систему растворителей для доведения pH системы растворителей до $>5,0$, тем выше растворимость руксолитиниба фосфата. Например, по мере того, как в систему

растворителей добавляется больше троламина для доведения рН системы до $>5,0$, растворимость руксолитиниба фосфата увеличивается в системах с низким ($\leq 25\%$ масс.) содержанием воды (4,82% масс. препарата в SSCR27 при рН 4,11 по сравнению с примерно 11,29% масс. лекарственного средства в SSCR29 при рН 7,27). (См. ФИГ. 1). В данном случае видимый рН систем сохранялся и наблюдалось увеличение (или отсутствие изменений) растворимости лекарственного средства, и считается, что это было бы неожиданно для специалиста в данной области техники (POSA) на основании данных предварительного состава, например, Пример 1. Предполагается, без привязки к конкретной теории, что троламин меняет полиморфную форму лекарственного средства на форму с более высоким профилем растворимости, что обеспечивает более высокую нагрузку лекарственного средства в течение примерно 24 часов перемешивания при 20 °С, чем в случае отсутствия троламина. Кроме того, при низких уровнях воды ($<25\%$ масс.) неожиданно было обнаружено, что доведение рН до $>5,5\%$ с помощью троламина увеличивало загрузку лекарственного средства до $>8\%$ масс. в некоторых системах.

Таблица 2: Композиция (% масс.) систем растворителей, подходящих для кремовых составов.

Вспомогательное вещество	SSCR27	SSCR28	SSCR29	SSCR30	SSCR31	SSCR32
Очищенная вода	15,00	15,00	15,00	15,00	25,00	25,00
Полиэтиленгликоль 200	18,88	18,88	18,88	37,75	15,45	15,45
Пропиленгликоль	18,00	18,00	18,00	18,00	15,00	15,00
Метилпарабен	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Пропилпарабен	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Феноксэтанол	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Динатрия эдетат	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Раствор фосфорной кислоты	До рН 4,0	До рН 5,5	До рН 7,0	-	До рН 4,0	До рН 5,5
Троламин				-		
Q.S. Полиэтиленгликоль 200	До 71,45%			-	До 71,59%	
Общее кол-во	71,45	71,45	71,45	71,45	71,59	71,59
Насыщенная растворимость руксолитиниба	4,82	11,68	11,29	2,75	3,84	4,92

фосфата (свободное основание) (% масс.)						
pH системы растворителей	4,11	5,73	7,49	6,91	4,10	5,35
pH супернатанта суб-соли	4,12	5,89	7,27	3,59	3,86	5,46

Таблица 3: Композиция (% масс.) систем растворителей, подходящих для включения в водные и неводные гелевые составы.

Вспомогательное вещество	SSAG01	SSAG05	SSAG06	SSAG07	SSNA03
Очищенная вода	-	10,00	10,00	10,00	-
0,1 М цитратно-фосфатный буфер, pH 7,0	10,00	-	-	-	-
Полиэтиленгликоль 200	56,90	56,90	28,45	28,45	45,90
Гексиленгликоль		-	-	-	9,90
Пропиленгликоль	15,00	15,00	15,00	15,00	18,00
Транскутол Р	18,00	18,00	18,00	18,00	15,00
Бутилгидрокситолуол (ВНТ)	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Раствор фосфорной кислоты	-	-	До pH 4,0	До pH 5,5	До pH 5,5
Троламин	-	-			
Q.S. Очищенная вода	-	-	До 100%	До 100%	До 100%
Общее кол-во	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Насыщенная растворимость руксолитиниба фосфата (свободное основание) (% масс.)	2,778	2,86	3,90	11,89	4,96
pH системы растворителей	9,24	8,64	4,03	5,86	5,24
pH супернатанта суб-соли	3,90	3,72	4,06	5,63	4,37

Пример 3: Системы растворителей для кремов, лосьонов и пен

Были исследованы системы растворителей для фосфата руксолитиниба, подходящие для включения в кремы, лосьоны и пены, которые представлены в **Таблице 4**. Данные о насыщенной растворимости представлены в виде свободного основания руксолитиниба, а потенциальная нагрузка лекарственного средства в препаратах представляет собой значение растворимости после корректировки количества системы растворителей в конечном составе (при условии, что растворимость в масляной фазе отсутствует) и корректировки для обеспечения насыщения препарата на уровне около 80%. Все системы были нагружены около 5% мас. фосфатной соли руксолитиниба (около 3,79% мас. свободного основания).

Таблица 4: Композиции (% масс.) систем растворителей, пригодных для составов кремов, лосьонов и пен.

Вспомогательное вещество	Системы растворителей для составов кремов, лосьонов и пен				
	SSCR06	SSCR0 7	SSCR2 8	SSCR2 9	SSCR3 0
Вода (общее количество воды Q.S.)	15,00 (30,14)	17,00 (33,31)	29,00 (31,17)	41,00 (44,26)	33,00 (39,32)
PEG 400	8,00	-	12,00	-	-
Глицерин	20,00	20,00	20,00	15,00	20,00
Пропиленгликоль	10,00	-	10,00	-	-
Транскутол Р	-	15,00	-	15,00	18,00
Бензиловый спирт	2,00	2,00	-	-	-
Феноксэтанол	-	-	1,00	1,00	1,00
Динатрия EDTA	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Полисорбат 80	-	-	3,00	3,00	-
Раствор фосфорной кислоты	До pH 5,5	До pH	До pH	До pH	До pH
Троламин		5,5	5,5	5,5	5,5
2-е добавление воды	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.
Общее кол-во	71,59	71,59	80,00	80,00	80,00
Насыщенная растворимость (% масс.) (MP20200248)	1,92	≥3,79	1,60	1,72	1,72

Пример 4: Разработка составов крема

С использованием троламина для регулирования pH, был приготовлен ряд составов крема с фосфатом руксолитиниба. Составы, выбранные для испытаний на краткосрочную

стабильность с композициями, представлены в **Таблицах 5 и 6**, а характеристики этих составов представлены в **Таблице 7**.

Все составы имели одинаково низкие индексы нестабильности (0,024 для CR03 и 0,011 для CR07) и были описаны как кремы с высокой вязкостью и гладким нанесением. Благодаря их кажущемуся рН (около 5,5) эти составы должны иметь меньший риск возникновения потенциального раздражения.

Составы кремов были приготовлены на основе следующих типовых производственных способов изготовления составов кремов и лосьонов:

Водные фазы составов готовили в янтарной посуде Durans и перемешивали магнитной мешалкой со скоростью 400 об/мин до визуальной однородности.

Что касается составов, содержащих EDTA и/или пропилгаллат, то их сначала растворяли в части воды и перемешивали при 400 об/мин, затем добавляли в сосуд с этапа (i).

К водным фазам добавляли фосфат руксолитиниба и перемешивали при 400 об/мин в течение около 5 минут до доведения рН. Кажущееся значение рН фаз контролировали до тех пор, пока не наблюдалось визуальное растворение API.

Масляные фазы составов готовили в отдельной янтарной посуде Durans.

Что касается составов, содержащих гелеобразователь, то их диспергировали в подходящем жидком масле и перемешивали при 500 об/мин до визуально однородного состояния, а затем добавляли в сосуд с этапа (iv).

Масляные фазы помещали в водяную баню при температуре 70 °С до расплавления (около 1 часа) или 90 °С для твердых масляных фаз, содержащих Kolliphor HCO. Дополнительно нагревали водные фазы, жидкие масляные фазы и головку гомогенизатора.

Три фазы (водную, жидкую масляную и расплавленную твердую масляную фазу) объединяли и гомогенизировали с использованием ИКА T25 Ultra Turrax в течение 2 минут при 10000 об/мин.

После гомогенизации составам давали остыть до комнатной температуры при перемешивании мешалкой ИКА со скоростью 200 об/мин.

Как только состав достигал комнатной температуры, добавляли феноксиэтанол и состав перемешивали вручную до включения.

Проверяли кажущееся значение рН состава и проводили окончательное доведение рН или Q.S. с водой.

Таблица 5: Композиции (% масс.) составов кремов.

Вспомогательные вещества	Составы крема				
	CR01 PBO	CR03 ACT	CR06 ACT	CR07 ACT	CR08 ACT (LO14)
	SSCR06	SSCR06	SSCR29	SSCR06	SSCR06
Руксолитиниба фосфат	-	1,450	1,452	1,450	1,450

(свободное основание)		(1,10)	(1,10)	(1,10)	(1,10)
Вода	23,55	22,10	42,00	29,00	29,00
PEG 400	8,00	8,00	-	8,00	8,00
Глицерин	20,00	20,00	15,00	20,00	20,00
Пропиленгликоль	10,00	10,00	-	10,00	10,00
Транскутол Р	-	-	15,00	-	-
Бензиловый спирт	2,00	2,00	-	-	-
Динатрия EDTA	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Полисорбат 80	-	-	3,00	-	-
Глицерил моностеарат (Kolliwax GMS II)	3,00	1,91	-	-	0,36
Brij S2	-	-	1,37	3,61	-
Brij S721	-	-	-	1,39	-
Цетомакрогол 1000	-	3,09	3,63	-	4,64
Polawax NF	-	6,00	-	6,50	8,00
Цетиловый спирт	3,00	-	3,00	-	-
Стеариловый спирт	1,75	-	2,00	-	-
Цетостеариловый спирт	-	2,00	-	-	-
Легкое минеральное масло	4,00	5,00	3,00	5,00	-
Белый мягкий парафин	7,00	-	-	-	-
Касторовое масло	-	-	-	3,00	-
Гидрогенизированное касторовое масло (Kolliphor HCO)	-	-	-	-	-
Изопропилмиристат	-	-	-	-	3,41
GTCC	5,00	7,40	7,00	8,91	10,00
ST-Циклометикон 5- NF	-	1,00	-	-	-
Kolliphor OD	-	-	-	-	2,00
Диметикон 350	1,00	-	-	-	-
Полисорбат 20	1,25	-	-	-	-
Ксантановая камедь	0,40	-	-	-	-

Раствор фосфорной кислоты	До pH 5,5				
Троламин					
2-е добавление воды	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.
Феноксизтанол	-	-	1,00	1,00	1,00
Общее кол-во	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Таблица 6: Композиции (% масс.) составов кремов.

Вспомогательные вещества	Составы крема			
	CR10 ACT	CR11 ACT (LO15)	CR13 ACT	CR14 ACT
	SSCR28	SSCR29	SSCR29	SSCR30
Руксолитиниба фосфат (свободное основание)	1,355 (1,03)	1,452 (1,10)	1,452 (1,10)	1,452 (1,10)
Вода	30,00	42,00	37,00	37,00
PEG 400	12,00	-	-	-
Глицерин	20,00	15,00	20,00	20,00
Пропиленгликоль	10,00	-	-	-
Транскутол Р	-	15,00	18,00	18,00
Бензиловый спирт	-	-	-	-
Динатрия EDTA	0,05	0,05	0,05	0,05
Полисорбат 80	3,00	3,00	-	-
Глицерил моностеарат (Kolliwax GMS II)	-	-	-	1,49
Brij S2	-	2,18	2,00	-
Brij S721	-	2,82	3,00	-
Цетомакрогол 1000	1,80	-	-	3,51
Polawax NF	-	-	6,50	-
Цетиловый спирт	-	5,00	-	3,00
Стеариловый спирт	-	-	-	2,00
Цетостеариловый спирт	8,00	-	-	-
Легкое минеральное масло	4,00	3,50	2,50	8,00
Белый мягкий парафин	2,00	1,50	-	-

Касторовое масло	-	-	-	-
Гидрогенизированное касторовое масло (Kolliphor HCO)	-	-	-	2,00
Изопропилмиристат	-	-	-	-
GTCC	4,20	5,00	6,00	-
ST-Циклометикон 5-NF	-	-	-	-
Kolliphor OD	-	-	-	-
Диметикон 350	-	-	-	-
Полисорбат 20	-	-	-	-
Ксантановая камедь	-	-	-	-
Раствор фосфорной кислоты	До pH 5,5	До pH 5,5	До pH 5,5	До pH 5,5
Троламин				
2-е добавление воды	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.
Феноксизтанол	1,00	1,00	1,00	1,00
Общее кол-во	100,00	100,00	100,00	100,00

Таблица 7: Характеризация составов кремов.

Состав	Макроскопический вид	Микроскопический вид	Кажущееся значение pH	Индекс нестабильности
CR01 PBO	Бледно-серый, непрозрачный, мягкое нанесение, высокая вязкость	Обнаружены частицы вспомогательного вещества	5,15	0,035
CR03 ACT	Бледно-серый, непрозрачный, мягкое нанесение, высокая вязкость	Обнаружены частицы вспомогательного вещества	-	0,024
CR06 ACT	Белый, непрозрачный, мягкое нанесение, высокая вязкость	Каких-либо частиц API или частиц вспомогательных веществ не	5,38	0,318

	Консистенция напоминает лосьон.	обнаружено.		
CR07 ACT	Белый, непрозрачный, мягкое нанесение, высокая вязкость	Каких-либо частиц API или частиц вспомогательных веществ не обнаружено.	5,81	0,011
CR08 ACT (LO14)	Белый, непрозрачный, мягкое нанесение, средняя вязкость Консистенция напоминает лосьон.	Каких-либо частиц API или частиц вспомогательных веществ не обнаружено.	5,45	0,532
CR10 ACT	Белый, непрозрачный, мягкое нанесение, высокая вязкость Консистенция напоминает лосьон.	Каких-либо частиц API или частиц вспомогательных веществ не обнаружено.	5,45	0,334
CR11 ACT (LO15)	Белый, непрозрачный, мягкое нанесение, высокая вязкость Консистенция напоминает лосьон.	Каких-либо частиц API или частиц вспомогательных веществ не обнаружено.	5,56	0,235
CR13 ACT	Белый, непрозрачный, мягкое нанесение, высокая вязкость	Каких-либо частиц API или частиц вспомогательных веществ не обнаружено.	5,76	0,005
CR14 ACT	Белый, непрозрачный, мягкое нанесение, высокая вязкость	Каких-либо частиц API или частиц вспомогательных веществ не обнаружено.	5,51	0,071

Пример 5: Разработка составов лосьонов

Были приготовлены составы лосьонов для руксолитиниба фосфата, которые представлены в **Таблице 8**, а характеристики этих составов представлены в **Таблице 9**: Они включают различные масляные фазы, которые обеспечивают различные органолептические свойства.

Составы лосьонов были приготовлены на основе следующих типовых производственных способов изготовления составов кремов и лосьонов:

Водные фазы составов готовили в янтарной посуде Durans и перемешивали магнитной мешалкой со скоростью 400 об/мин до визуальной однородности.

Что касается составов, содержащих EDTA и/или пропилгаллат, то их сначала растворяли в части воды и перемешивали при 400 об/мин, затем добавляли в сосуд с этапа (i).

К водным фазам добавляли фосфат руксолитиниба и перемешивали при 400 об/мин в течение около 5 минут до доведения pH. Кажущееся значение pH фаз контролировали до тех пор, пока не наблюдалось визуальное растворение API.

Масляные фазы составов готовили в отдельной янтарной посуде Durans.

Что касается составов, содержащих гелеобразователь, то их диспергировали в подходящем жидком масле и перемешивали при 500 об/мин до визуального однородного состояния, а затем добавляли в сосуд с этапа (iv).

Масляные фазы помещали в водяную баню при температуре 70 °C до расплавления (около 1 часа) или 90 °C для твердых масляных фаз, содержащих Kolliphor HCO. Дополнительно нагревали водные фазы, жидкие масляные фазы и головку гомогенизатора.

Три фазы (водную, жидкую масляную и расплавленную твердую масляную фазу) объединяли и гомогенизировали с использованием ИКА T25 Ultra Turrax в течение 2 минут при 10000 об/мин.

После гомогенизации составам давали остыть до комнатной температуры при перемешивании мешалкой ИКА со скоростью 200 об/мин.

Как только состав достигал комнатной температуры, добавляли феноксиэтанол и состав перемешивали вручную до включения.

Проверяли кажущееся значение pH состава и проводили окончательное доведение pH или Q.S. с водой.

Таблица 8: Композиции (% масс.) составов лосьонов.

Вспомогательные вещества	Составы лосьонов				
	LO07 ACT	LO08 ACT (CR15)	LO10 ACT	LO11 ACT	LO13 ACT (CR16)
	SSCR28	SSCR06	SSCR28	SSCR28	SSCR29
Руксолитиниба фосфат (свободное основание)	1,36 (1,03)	1,45 (1,10)	1,36 (1,03)	1,21 (0,92)	1,45 (1,10)

Вода	30,00	26,00	27,00	30,00	42,00
PEG 400	12,00	8,00	12,00	12,00	-
Глицерин	20,00	20,00	20,00	20,00	15,00
Пропиленгликоль	10,00	10,00	10,00	10,00	-
Транскутол Р	-	-	-	-	15,00
Динатрия EDTA	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Полисорбат 80 (Tween 80)	3,00	-	3,00	3,00	3,00
Brij S2	2,18	-	2,00	-	-
Brij S721	2,82	-	3,00	-	-
Глицерил моностеарат (GMS II)	-	-	-	-	3,00
Цетомакрогол 1000	-	1,80	-	1,80	-
Цетостеариловый спирт	-	7,61	3,00	5,00	-
Цетиловый спирт	3,00	-	-	-	3,00
Стеариловый спирт	-	-	-	-	1,75
Легкое минеральное масло	3,50	8,00	4,50	4,00	2,70
Белый мягкий парафин	1,50	2,00	-	2,00	5,50
Изопропилмиристат	-	-	6,00	-	-
GTCC	7,00	9,00	-	7,20	3,65
ST-Циклометикон 5-NF	-	-	1,50	-	-
Ксантановая камедь	-	-	0,20	-	0,40
Раствор фосфорной кислоты	До pH 5,5				
Троламин					
2-е добавление воды	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.
Феноксизтанол	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Общее кол-во	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Таблица 9: Характеризация составов лосьонов.

Состав	Макроскопический вид	Микроскопический вид	Кажущееся значение pH	Индекс нестабильности
--------	----------------------	----------------------	-----------------------	-----------------------

LO07 АСТ	Белый, непрозрачный, мягкое нанесение, высокая вязкость	Каких-либо частиц препаратов или частиц вспомогательных веществ не обнаружено.	5,41	0,194
LO08 АСТ	Белый, непрозрачный, мягкое нанесение, высокая вязкость	Каких-либо частиц препаратов или частиц вспомогательных веществ не обнаружено.	4,75	0,102
LO10 АСТ	Белый, непрозрачный, мягкое нанесение, высокая вязкость	Каких-либо частиц препаратов или частиц вспомогательных веществ не обнаружено.	5,21	0,108
LO11 АСТ	Белый, непрозрачный, мягкое нанесение, высокая вязкость	Каких-либо частиц препаратов или частиц вспомогательных веществ не обнаружено.	5,51	0,334
LO13 АСТ	Белый, непрозрачный, мягкое нанесение, высокая вязкость	Каких-либо частиц препаратов или частиц вспомогательных веществ не обнаружено.	5,57	0,333

Пример 6: Разработка составов пены

Составы пены (т.е. пенящиеся составы) для фосфата руксолитиниба также были исследованы с использованием троламина для повышения рН. Составы пены были изготовлены аналогично составам кремов и лосьонов, с последующим добавлением пропеллентов с использованием аэрозольного наполнителя Pamasol. Композиции

представлены в **Таблице 10**, а характеристики этих составов представлены в **Таблице 11**.

Для приготовления составов пены применяли следующий типовой способ изготовления:

Премиксы пены готовили в соответствии со способами, применяемыми для изготовления кремов и лосьонов.

Премиксы пены добавляли в баллоны, клапаны которых в последствии обжимали.

Пропеллент добавляли в баллоны с этапа (ii) с использованием Ramasol.

Готовые пены оставляли перемешиваться в валковом смесителе на ночь.

Таблица 10: Композиции (% масс.) составов пены.

Вспомогательные вещества	Составы пены					
	Пена 09	Пена 17	Пена 18	Пена 19	Пена 20	Пена 21
	LO07	SSCR30	SSCR28	SSCR28	SSCR29	SSCR29
Руксолитиниба фосфат (свободное основание)	1,22 (0,92)	1,16 (0,88)	1,22 (0,92)	1,16 (0,88)	1,16 (0,88)	1,16 (0,88)
Вода	27,00	29,60	27,00	24,00	33,60	33,60
PEG 400	10,80	-	10,80	9,60	-	-
Глицерин	18,00	16,00	18,00	16,00	12,00	12,00
Пропиленгликоль	9,00	-	9,00	8,00		
Транскутол Р	-	14,40	-	-	12,00	12,00
Динатрия EDTA	0,045	0,0400	0,045	0,040	0,040	0,040
Полисорбат 80 (Tween 80)	2,70	-	2,70	2,40	2,40	2,40
Brij S2	1,96	-	1,67	3,20	-	-
Brij S721	2,54	-	-	-	-	-
Kolliphor CSA 50	-	4,00	-	-	4,00	4,00
Kolliphor CS20	-	4,80	-	4,00	4,80	4,80
Kollicream 3C	-	2,00	-	-	2,00	2,00
PEG 4000	-	-	14,18	5,21	-	-
Цетиловый спирт	2,70	-	-	-	-	-
Стеариловый спирт	-	-	1,80	-	-	-
Легкое минеральное	3,15	5,20	-	3,20	5,20	5,20

масло						
Белый мягкий парафин	1,35	-	-	-	-	-
ГТСС	6,30	-	-	-	-	-
Ксантановая камедь	-	-	0,36	0,32	-	-
Раствор фосфорной кислоты	До рН 5,5					
Троламин						
2-е добавление воды	До 90%	До 80%				
Феноксизтанол	0,90	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80
Промежуточное кол-во	90,00	80,00	90,00	80,00	80,00	80,00
НФА-134	-	20,00	10,00	20,00	20,00	-
DME	10,00	-	-	-	-	-
HFO-1234ze	-	-	-	-	-	20,00
Общее кол-во	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Таблица 11: Характеризация составов пены, выбранных для испытаний на краткосрочную стабильность.

Состав	Внешний вид в баллоне	Разделение фаз в баллоне	Простота срабатывания	Внешний вид пены	Время распада
Пена 09	Тускло-серый, непрозрачный, низкая вязкость	N	Просто	Белый, мелкие пузырьки	> 24 ч
Пена 17	Белый, непрозрачный, низкая вязкость				
Пена 18	Тускло-серый, непрозрачный, низкая вязкость				
Пена 19	Тускло-серый,				

	непрозрачный, низкая вязкость				
Пена 20	Тускло-серый, непрозрачный, низкая вязкость				

Пример 7: Разработка составов спреев (для спрея с помпой)

Был исследован выбор составов спрея с помпой для руксолитиниба фосфата. Составы спрея с помпой представляют собой простые растворы, обычно с высоким содержанием летучих вспомогательных веществ (таких как этанол), которые испаряются при нанесении на кожу. В состав не входит пропеллент, поэтому указанный состав приводится в действие ручным насосом, а не открытием клапана, как в пропеллентных спреях. Композиции представлены в **Таблице 12**.

Для приготовления спреев с помпой будет применяться следующий типовой способ изготовления:

ВНТ добавляли к этанолу и перемешивали магнитной мешалкой в течение около 15 минут при 500 об/мин до визуального растворения.

Полоксамер или Gantres добавляли в сосуд с этапа (i) и перемешивали в течение около 30 минут при 500 об/мин до визуального растворения.

Оставшиеся вспомогательные вещества добавляли в сосуд с этапа (iii), и раствор перемешивали в течение около 10 минут при 500 об/мин до визуальной однородности.

Руксолитиниба фосфат добавляли в сосуд с этапа (iii), и перемешивали в течение около 1 часа при 500 об/мин, до визуального растворения, и регулировали pH раствора.

Таблица 12: Композиции (% масс.) составов спрея с помпой и насыщенная растворимость (% масс.) руксолитиниба фосфата (представленного в виде свободного основания) в системах.

Вспомогательное вещество	Составы спрея с помпой				
	Sol10	Sol12	Sol13	Sol17	Sol26
Вода	19,00	10,00	18,00	15,00	48,00
PEG 400	-	-	4,00	-	-
Глицерин	9,00	9,00	9,00	5,00	-
Пропиленгликоль	-	-	10,00	-	-
Транскутол Р	13,00	13,00	-	11,00	-
Феноксизтанол	1,00	1,00	1,00	1,00	-
Динатрия EDTA	-	-	-	-	-
ВНТ	-	0,10	0,10	0,10	-
Этанол	50,00	50,00	50,00	55,00	50,00
Eudragit E 100	-	-	-	-	-

Полоксамер 407	1,00	-	1,00	-	-
Gantrez ES-435	-	10,00	-	10,00	-
Раствор фосфорной кислоты	pH 5,5				
Троламин					
2-е добавление воды	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.
Общее кол-во	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Насыщенная растворимость (% масс.)	≥3,79	4,78	≥3,79	≥3,79	≥3,79

Пример 8: Синергизм глицерина-транскутола Р

Влияние Транскутола Р на растворимость руксолитиниба фосфата в системах растворителей оказалось гораздо сильнее, чем ожидалось на основании его растворимости в одном только вспомогательном веществе (11,3 мг/мл). Изначально SSCR23 был разработан как система с глицерином 20% масс. и 15% транскутола Р, а фосфат руксолитиниба растворялся при концентрации около 1% масс. в этой системе. Когда уровень транскутола Р был увеличен на 3% масс. (до 18% масс. в SSCR30), это привело к увеличению растворимости примерно до 1,7% масс., а когда уровень транскутола Р был увеличен еще на 2% масс. (до 20% масс. в SSCR26), растворимость препарата увеличилась значительно больше, чем ожидалось, до 3,62% масс., как показано в **Таблице 13**. Предполагается, что это было вызвано синергетическим эффектом растворения между глицерином и транскутолом Р.

Таблица 13: Композиции (% масс.) систем растворителей, демонстрирующие синергизм глицерина и транскутола Р, и насыщенная растворимость (% масс.) руксолитиниба фосфата в этих системах.

Вспомогательное вещество	Системы растворителей, демонстрирующие синергизм между глицерином и транскутолом Р		
	SSCR23	SSCR30	SSCR26
Вода (общее количество воды Q.S.)	31,00 (39,10)	33,00 (39,32)	31,00 (36,17)
Глицерин	20,00	20,00	20,00
Транскутол Р	15,00	18,00	20,00
Феноксизтанол	1,00	1,00	1,00
Династрия EDTA	0,05	0,05	0,05
Раствор фосфорной кислоты	До pH 5,5	До pH 5,5	До pH 5,5
Троламин			

2-е добавление воды	Q.S.	Q.S.	Q.S.
Общее кол-во	76,59	80,00	80,00
Насыщенная растворимость рексолитиниба фосфата	1,095	1,72	3,62

Пример 9: Синергизм составов этанол-вода

Как показано в **Таблице 14**, неожиданно высокая растворимость руксолитиниба фосфата ($\geq 3,79\%$ масс.) наблюдалась в составах спрея с помпой, учитывая высокий уровень этанола ($>50\%$ масс.) в системах и сравнительно низкая растворимость руксолитиниба фосфата только в этом вспомогательном веществе (около $0,76\%$ масс.). Растворимость АФИ в этой системе составила $>3,79\%$ масс., что указывает на возможный синергический эффект растворения между водой и этанолом, вызывающее высокую растворимость руксолитиниба фосфата.

Таблица 14: Композиции (% масс.) составов спрея с помпой, демонстрирующие синергизм между этанолом и водой, и насыщенную растворимость (% масс.) руксолитиниба фосфата в этих системах.

Вспомогательное вещество	Составы спрея с помпой, демонстрирующие потенциальную синергию между этанолом и водой		
	Sol19	Sol25	Sol26
Вода	19,00	19,00	48,00
Глицерин	3,00	3,00	-
Транскутол Р	3,00	3,00	-
Феноксизэтанол	1,00	1,00	-
ВНТ	0,10	0,10	-
Этанол	70,00	70,00	50,00
Полоксамер 407	1,00	1,00	-
Раствор фосфорной кислоты	pH 5,5	pH 5,5 (NaOH)	-
Троламин (или NaOH)			-
2-е добавление воды	Q.S.	Q.S.	-
Общее кол-во	100,00	100,00	100,00
Насыщенная растворимость (% масс.)	$\geq 3,79$	$\geq 3,79$	$\geq 3,79$

Пример 10: Испытания на краткосрочную стабильность

Составы, выбранные для испытаний на краткосрочную стабильность, подробно описаны в **Таблицах 15-20**. Эти составы были изготовлены в масштабе 250 г, и в каждый

момент времени проводилась следующая характеристика:

- Количественное определение и чистота фосфата руксолитиниб
- Макроскопический вид
- Микроскопический вид и размер капель, где это необходимо.
- Кажущееся значение рН
- Анализ текстуры, только в момент времени $t=0$, 1 месяц и 3 месяца при 25 °С.
- Реология, только в момент времени $t=0$, 1 месяц и 3 месяца при 25 °С.
- Ускоренная физическая стабильность, только в момент времени $t=0$

Учитывая природу составов для местного применения, кажущееся значение рН составов для испытаний на краткосрочную стабильность представлено в **Таблице 20**. Другие данные о характеристиках (например, количественное определение и чистота фосфата руксолитиниба, макроскопический внешний вид, микроскопический внешний вид и размер капель, при необходимости, анализ текстуры, реология и ускоренная физическая стабильность) в данном документе не представлены.

Таблица 15: Композиции (% масс.) составов кремов, выбранных для испытаний на краткосрочную стабильность.

Вспомогательные вещества	CR01a	CR03a	CR06	CR07	CR10	CR13	CR14	CR15	CR16
	АСТ								
Руксолитиниба фосфат (свободное основание)	0,531 (0,402)	0,531 (0,402)	1,195 (0,905)	0,531 (0,402)	1,204 (0,912)	1,321 (1,000)	1,321 (1,000)	0,531 (0,402)	1,195 (0,905)
Вода	29,51	29,51	42,25	29,51	30,25	37,13	37,13	29,51	42,25
PEG 400	8,00	8,00	-	8,00	12,00	-	-	8,00	-
Глицерин	20,00	20,00	15,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	15,00
Пропиленгликоль	10,00	10,00	-	10,00	10,00	-	-	10,00	-
Транскутол Р	-	-	15,00	-	-	18,00	18,00	-	15,00
Динатрия EDTA	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Полисорбат 80	-	-	3,00	-	3,00	-	-	-	3,00
Kolliwax GMS II	3,50	1,80	-	-	-	-	1,49	-	3,00
Brij S2	-	-	1,37	3,61	-	2,00	-	-	-
Brij S721	-	-	-	1,39	-	3,00	-	-	-

Общее кол-во	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
--------------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

Таблица 16: Композиции (% масс.) составов лосьонов, выбранных для испытаний на краткосрочную стабильность.

Вспомогательные вещества	LO07 АСТ	LO10 АСТ	LO11 АСТ	LO14 АСТ	LO15 АСТ
Руксолитиниба фосфат (свободное основание)	1,204 (0,912)	1,204 (0,912)	1,204 (0,912)	0,531 (0,402)	1,195 (0,905)
Вода	30,25	30,05	30,25	29,51	42,25
PEG 400	12,00	12,00	12,00	8,00	-
Глицерин	20,00	20,00	20,00	20,00	15,00
Пропиленгликоль	10,00	10,00	10,00	10,00	-
Транскутол Р	-	-	-	-	15,00
Динатрия EDTA	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Полисорбат 80	3,00	3,00	3,00	-	3,00
Brij S2	2,18	2,00	-	-	2,18
Brij S721	2,82	3,00	-	-	2,82
Kolliwax GMS II	-	-	-	0,36	-
Цетомакрогол 1000	-	-	1,80	4,64	-
Цетостеариловый спирт	-	3,00	5,00	-	-
Цетиловый спирт	3,00	-	-	-	5,00
Polawax NF	-	-	-	8,00	-
Минеральное масло	-	-	-	-	3,50
Легкое минеральное масло	3,50	4,50	4,00	-	-
Белый мягкий парафин	1,50	-	2,00	-	1,50
Изопропилмиририлат	-	6,00	-	3,41	-
GTCC	7,00	-	7,20	10,00	5,00
Kolliphor OD	-	-	-	2,00	-
ST-Циклометикон	-	1,50	-	-	-

5-NF					
Ксантановая камедь	-	0,20	-	-	-
Раствор фосфорной кислоты	До pH 5,5				
Троламин					
2-е добавление воды	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.
Феноксизтанол	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Общее кол-во	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Таблица 17: Композиции (% масс.) составов пены, выбранных для испытаний на краткосрочную стабильность.

Вспомогательные вещества	Пена 09	Пена 17	Пена 18	Пена 19	Пена 20	Пена 21
Руксолитиниба фосфат (свободное основание)	1,08 (0,82)	1,06 (0,80)	1,08 (0,82)	0,96 (0,73)	0,96 (0,73)	0,96 (0,73)
Вода	27,22	29,70	27,22	24,20	33,80	33,80
PEG 400	10,80	-	10,80	9,60	-	-
Глицерин	18,00	16,00	18,00	16,00	12,00	12,00
Пропиленгликоль	9,00	-	9,00	8,00		
Транскутол Р	-	14,40	-	-	12,00	12,00
Динатрия EDTA	0,045	0,0400	0,045	0,040	0,040	0,040
Полисорбат 80	2,70	-	2,70	2,40	2,40	2,40
Brij S2	1,96	-	1,67	3,20	-	-
Brij S721	2,54	-	-	-	-	-
Kolliphor CSA 50	-	4,00	-	-	4,00	4,00
Kolliphor CS20	-	4,80	-	4,00	4,80	4,80
Kollicream 3C	-	2,00	-	-	2,00	2,00
PEG 4000	-		14,18	5,21	-	-
Цетиловый спирт	2,70	-	-	-	-	-
Стеариловый спирт	-	-	1,80	-	-	-
Легкое минеральное масло	3,15	5,20	-	3,20	5,20	5,20
Белый мягкий	1,35	-	-	-	-	-

парафин						
ГТСС	6,30	-	-	-	-	-
Ксантановая камедь	-	-	0,36	0,32	-	-
Раствор фосфорной кислоты	До рН 5,5					
Троламин						
2-е добавление воды	До 90%	До 80%				
Феноксизтанол	0,90	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80
Промежуточное кол-во	90,00	80,00	80,00	80,00	80,00	80,00
НФА-134	-	20,00	20,00	20,00	20,00	-
DME	10,00	-	-	-	-	-
HFO-1234ze	-	-	-	-	-	20,00
Общее кол-во	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Таблица 18: Композиции (% масс.) составов спреев, выбранных для испытаний на краткосрочную стабильность.

Вспомогательное вещество	Sol13	Sol17	Спрей 09	Спрей 15	Спрей 23	Спрей 28
Руксолитиниба фосфат (свободное основание)	1,98 (1,50)	1,98 (1,50)	0,0404 (0,306)	0,0404 (0,306)	0,1400 (0,1061)	0,0404 (0,306)
Вода	20,00	13,00	-	-	-	-
PEG 400	4,00	-	-	-	-	-
Глицерин	9,00	5,00	-	-	-	-
Пропиленгликоль	10,00	-	1,00	-	1,00	-
Транскутол Р	-	11,00	-	1,00	-	1,00
Феноксизтанол	1,00	1,00	-	-	-	-
ВНТ	0,10	0,10	-	-	-	-
Этанол	50,00	55,00	27,96	27,96	17,86	27,96
Eudragit E 100	-	-	1,00	1,00	-	1,00
Eudragit RL PO	-	-	-	-	1,00	-
Полоксамер 407	1,00	-	-	-	-	-
Gantrez ES-435	-	10,00	-	-	-	-
Раствор фосфорной кислоты	рН 5,5	рН 5,5	-	-	-	-
Троламин			-	-	-	-

2-е добавление воды	Q.S.	Q.S.	-	-	-	-
HFA-134a	-	-	70,00	70,00	80,00	
HFO-1234ze	-	-	-	-	-	70,00
Общее кол-во	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Таблица 19: Кажущееся значение pH разработанных составов в момент времени t=0 и в последующие моменты времени.

Состав	Кажущееся значение pH						
	t=0	t=2 недели		t=4 недели		t=12 недель	
		25°C/ 60% OB	40°C/ 75% OB	25°C/ 60% OB	40°C/ 75% OB	25°C/ 60% OB	40°C/ 75% OB
АСТ спонсора *	2,99	2,89	3,00	3,01	2,98	3,01	2,93
PBO спонсора *	5,32	5,30	5,40	5,29	5,22	5,22	4,92
CR01a АСТ	5,54	5,40	5,53	5,40	5,38	5,37	5,22
CR01a PBO	5,54	5,46	5,57	5,40	5,30	5,31	5,18
CR03a АСТ	5,40	5,24	5,26	5,26	5,27	5,19	5,24
CR03a PBO	5,59	5,52	5,54	5,27	5,23	5,40	5,28
CR06 АСТ	5,53	5,49	5,50	5,43	5,49	5,37	5,24
CR06 PBO	5,40	5,34	5,38	5,06	5,19	5,08	4,84
CR07 АСТ	5,79	5,46	5,34	5,41	5,35	5,11	5,26
CR07 PBO	5,47	5,23	5,26	5,30	5,22	5,23	5,18
CR10 АСТ	5,50	5,36	5,47	5,49	5,35	5,32	5,16
CR10 PBO	5,49	5,45	5,50	5,32	5,18	5,36	5,14
CR13 АСТ	5,43	5,45	5,50	5,45	5,30	5,40	5,19
CR13 PBO	5,32	5,30	5,21	5,07	5,00	5,11	4,91
CR14 АСТ	5,48	5,51	5,59	5,47	5,46	5,41	5,37
CR14 PBO	5,53	5,53	5,57	5,39	5,34	5,37	5,21
CR15 АСТ	5,47	5,35	5,30	5,29	5,23	5,14	5,07
CR15 PBO	5,54	5,52	5,58	5,31	5,33	5,23	5,18
CR16 АСТ	5,49	5,54	5,52	5,47	5,45	5,38	5,29
CR16 PBO	5,44	5,45	5,37	5,29	5,21	5,24	4,99
LO07 АСТ	5,54	5,46	5,39	5,52	5,38	5,35	5,12
LO07 PBO	5,40	5,59	5,36	5,41	5,61	5,29	5,14

LO10 АСТ	5,50	5,37	5,33	5,47	5,26	5,33	5,02
LO10 PBO	5,68	5,43	5,43	5,40	5,52	5,24	5,12
LO11 АСТ	5,50	5,63	5,32	5,49	5,40	5,33	5,13
LO11 PBO	5,65	5,62	5,41	5,37	5,39	5,30	5,09
LO14 АСТ	5,12	5,14	5,13	5,25	5,14	5,14	5,06
LO14 PBO	5,62	5,46	5,37	5,31	5,39	5,31	5,26
LO15 АСТ	5,49	5,51	5,54	5,53	5,42	5,46	5,15
LO15 PBO	5,23	5,31	5,26	5,03	5,07	5,14	4,89

Таблица 20: Кажущееся значение pH разработанных составов в момент времени $t=0$ и в последующие моменты времени.

Состав	Кажущееся значение pH						
	t=0	t=2 недели		t=4 недели		t=12 недель	
		25°C/ 60% OB	40°C/ 75% OB	25°C/ 60% OB	40°C/ 75% OB	25°C/ 60% OB	40°C/ 75% OB
Пена 09 АСТ	5,63	5,79	5,74	5,62	5,72	5,50	5,52
Пена 09 PBO	5,69	5,35	6,05	5,81	5,89	5,44	5,30
Пена 17 АСТ	5,60	5,51	5,53	5,38	5,33	5,06	5,14
Пена 17 PBO	5,39	5,40	5,71	5,65	5,91	4,26	4,93
Пена 18 АСТ	5,68	5,81	5,54	5,59	5,65	5,42	5,18
Пена 18 PBO	5,68	5,63	5,73	5,78	5,85	5,29	5,44
Пена 19 АСТ	5,68	5,55	5,56	5,91	5,67	5,21	5,20
Пена 19 PBO	5,86	5,86	5,80	6,11	6,13	5,03	5,34
Пена 20 АСТ	5,79	5,54	5,55	5,59	5,55	4,98	5,21
Пена 20 PBO	6,08	5,79	5,77	6,10	6,53	4,15	5,51
Пена 21 АСТ	5,84	5,38	5,54	5,59	5,63	4,14	4,81
Пена 21 PBO	5,77	5,50	5,87	5,82	6,53	4,79	5,29
Sol13 АСТ	5,53	5,53	5,44	5,47	5,51	5,52	5,58
Sol13 PBO	5,40	5,50	5,34	5,38	5,47	5,50	5,51
Sol17 АСТ	5,06	6,02	5,79	5,91	5,75	5,97	5,75
Sol17 PBO	5,17	5,13	4,93	5,15	4,95	4,98	4,90

Пример 11: Характеризация составов

В **Таблицах 21** и **22** приведены характеристики составов крема и лосьона, основанные на результатах испытаний на краткосрочную стабильность, испытаний на проницаемость и проникновение *in vitro*, а также результатов исследования раздражающего действия RHE.

В Таблицах 21 и 22, рейтинги даны по шкале 1-3, где 1 (темно-серый) - лучший, 2 (средне-серый) - средний, а 3 (светло-серый) - худший. В Таблице 22, рейтинги, полученные в ходе испытаний на производительность, расположены в порядке убывания их относительной эффективности, где наименьшее число является лучшим.

Таблица 21: Характеристики составов.

Параметр		Критерии
Чистота фосфата руксолитиниба через t=12 недель при 40 °С	1	Изменение площади <0,5% по сравнению с t=0
	2	Изменение площади на 0,5-1,0% по сравнению с t=0.
	3	Изменение площади >1,0% по сравнению с t=0
Макроскопический вид*	1	Никаких заметных изменений по сравнению с t=0
	2	Увеличение вязкости по сравнению с t=0, или изменение гладкости
	3	Фазовое разделение наблюдается при 25 °С
Наличие частиц API	1	Каких-либо частиц API не обнаружено.
	2	Частицы API обнаружены.
Кажущееся значение pH после t=12 недель при 40 °С	1	Изменение pH на ≤ 1 единицу по сравнению с t=0
	2	Изменение pH на >1 единицу по сравнению с t=0
Реологический профиль в течение t=12 недель при 25 °С [^]	1	Каких-либо заметных изменений нет
	2	Заметное изменение в 1 параметре
	3	Заметное изменение в >1 параметре
Индекс нестабильности (активный состав)	1	<0,2
	2	0,2-0,5
	3	>0,5
IVPT	Доставка к эпидермису	С точки зрения ранжирования по результатам исследования IVPT, где 1 - доставка наибольшего количества API, а 10 - наименьшего.
	Доставка к дерме	
	Доставка в рецепторный раствор	
Испытание на раздражение RHE	1	Без раздражения (жизнеспособность)

(активный состав)		клеток >60%)
	2	Неубедительно (жизнеспособность клеток 40-60%)
	3	С раздражением (жизнеспособность клеток <40%)

Таблица 22: Характеристики составов кремов и лосьонов.

Параметр	CR0	CR0	CR	LO	LO	LO	LO	LO							
	1a	3a	06	07	10	13	14	15	16	07	10	11	14	15	
Нагрузка препаратом (% масс.)	0,40	0,40	0,90	0,40	0,91	1,00	1,00	0,40	0,90	0,91	0,91	0,91	0,40	0,90	
Чистота фосфата руксолитиниба через t=12 недель при 40 °С	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Макроскопический вид	2	1	3	1	1	1	2	1	2	1	1	1	1	1	
Наличие частиц API	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Кажущееся значение pH после t=12 недель при 40 °С	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Реологический профиль после t=12 недель при 40 °С^	3	1	2	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	1	
Индекс нестабильности (активный состав)	1	1	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	
IVPT	Доставка к эпидермису	9	-	-	-	8	6	2	-	1	5	4	7	10	3
	Доставка к	10	-	-	-	2	9	7	-	4	5	8	6	3	1

	дерме															
	Доставка в рецепторный раствор	10	-	-	-	9	8	5	-	2	3	1	4	6	7	
Испытание на раздражение RHE		3	-	-	-	-	-	3	-	-	-	3	3	-	3	

Пример 12: Дополнительные сравнительные примеры

В Таблице 23, следующие сравнительные примеры сравнивались с типовыми составами кремов при испытании на проницаемость и проникновение (IVPT) *in vitro* (CR01a, CR10 АСТ, CR13 АСТ, CR15 АСТ И CR16 АСТ) и составами лосьонов (LO07 АСТ, LO10 АСТ, LO11 АСТ, LO14 АСТ и LO15 АСТ). Использовали кожу живота человека, полученную в ходе плановой операции, толщиной 400 микрометров с использованием рецепторного раствора PBS (pH 7,4) плюс 0,01% Brij в дозе 10 мг/см² в ячейке с низким потоком (6 мкл/мин). Извлечение производили из дермы и эпидермиса.

Количество руксолитиниба, проникшего через эпидермис и дерму через 24 часа после нанесения тестовых составов в сочетании с данными, нормализованными на среднюю эффективность связывающего состава CR01a, представлено на ФИГ. 1. Количество руксолитиниба, проникшего через кожу в рецепторный раствор за 24 часа после нанесения тестовых составов в сочетании с данными, нормированными на среднюю эффективность связывающего состава CR01a, представлено на ФИГ. 2.

Удивительно, но было обнаружено, что составы, pH которых корректировался троламином, способны доставлять в дерму большее количество руксолитиниба (например, CR16) по сравнению с составом (COM1) без троламина, даже несмотря на то, что составы, pH которых регулировался троламином, имели значительно меньшую концентрацию руксолитиниба.

Таблица 23: Дополнительные сравнительные примеры.

Вспомогательные вещества	Сравнительные составы				
	COM1 Без троламина или регулировка и pH (1,5% масс.)	COM2 Без троламина или регулировка и pH (0,09% масс.)	COM3 Без троламина, pH 4 (0,09% масс.)	COM4 Без троламина, pH 5,5 (0,09% масс.)	COM5 Без троламина, pH 7 (0,09% масс.)
Руксолитиниба фосфат (свободное основание)	1,96 (1,48)	0,119 (0,901)	0,119 (0,901)	0,119 (0,901)	0,119 (0,901)

Вода	48,95	50,78	39,11	39,11	39,11
PEG 200	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
Пропиленгликоль	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0
Метилпарабен	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Пропилпарабен	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Феноксиэтанол	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
EDTA динатрий	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Глицерилмоноостеарат	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Цетиловый спирт	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
Стеариловый спирт	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
Цетостеариловый спирт	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75
Легкое минеральное масло	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Белый мягкий парафин	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00
Триглицерид средней цепи	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Диметикон 350	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Полисорбат 20	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
Ксантановая камедь	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40
Раствор фосфорной кислоты	-	-	До pH 4,0	До pH 5,5	До pH 7,0
NaOH					
2 ^о добавление воды	-	-			
Общее кол-во	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Пример 13: Трансформация продукта: кажущееся значение pH

А. Трансформация продукта

Также было проведено исследование трансформации продуктов, полученных в результате разработки составов. Трансформация продукта, или метаморфоза носителя, описывает изменения, которые происходят с препаратом между хранением в первичной упаковке и доставкой дозы. Обычно это будет включать в себя следующие процессы: изменение состава, вызванное дозированием и нанесением продукта; выпаривание летучих вспомогательных веществ; и проникновение вспомогательных веществ и API в ткань. Каждый из них может влиять на микроструктуру Q3, эффективность, органолептические свойства и профиль безопасности состава и, следовательно, представляет собой критический показатель качества (CQA) при разработке продуктов для местного применения. Таким образом, понимание трансформации продуктов для

местного применения используется на ранних этапах разработки, и это было признано регулирующими органами.

Разработка способа проводили в рамках предыдущих исследований, подтверждающих параметры трансформации и методику тестирования. Мембраны PermeaPad были выбраны в качестве среды трансформации в этом исследовании, поскольку они являются биомиметическими и обеспечивают возможность абсорбции вспомогательных веществ в их липидный слой, как это сделал бы роговой слой кожи, без сложных практических соображений использования кожи *ex vivo* (например, поиск необходимого количества ткани и вакцинации, необходимые для ее обработки). В рамках данного исследования с использованием составов, отобранных для испытания на краткосрочную стабильность, оценивали влияние впитывания API и вспомогательных веществ в кожу (с использованием мембран PermeaPad в качестве модели), а также тепла (32 °C), вызывающего испарение летучих вспомогательных веществ, на следующие параметры:

- Адгезивность по текстурному анализу
- Макроскопический вид
- Микроскопический вид
- Кажущееся значение pH

Результаты анализа текстуры, макроскопического и микроскопического внешнего вида не приводятся в настоящем документе.

В. Кажущееся значение pH

Кажущиеся значения pH приведены в данном документе с учетом местного введения состава в дерму. Кажущееся значения pH составов после трансформации продукта оценивали, используя значение $t=0$, полученное при тестировании краткосрочной стабильности, в качестве данных перед трансформацией для сравнения. Полученные данные продемонстрированы в **Таблице 24**. Кажущееся значения pH составов спрея после трансформации не оценивали, поскольку оставалась только твердая пленка.

Хотя наблюдались незначительные изменения, как и ожидалось, учитывая низкие уровни воды, которые остаются в составах после трансформации продукта, и высоковязкую природу остаточных фаз, не было существенного изменения кажущегося значения pH любого из составов после трансформации продукта.

Таблица 24: Кажущееся значение pH разработанных составов в момент времени $t=0$ и последующей трансформации продукта

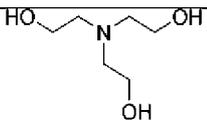
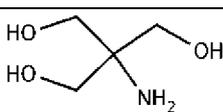
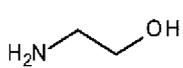
Состав	Кажущееся значение pH			
	Активный ингредиент		Плацебо	
	$t=0$	После трансформации	$t=0$	После трансформации
CR01a	5,54	5,67	5,54	5,27

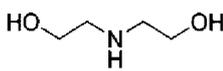
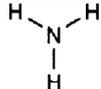
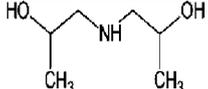
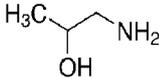
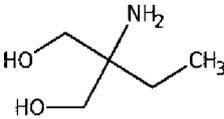
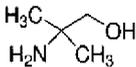
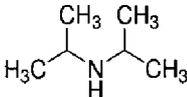
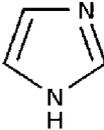
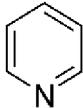
CR03a	5,40	5,49	5,59	5,22
CR06	5,53	5,82	5,40	5,74
CR07	5,79	5,74	5,47	4,03
CR10	5,50	5,84	5,49	6,36
CR13	5,43	5,42	5,32	5,78
CR14	5,48	5,64	5,53	6,03
CR15	5,47	5,49	5,54	6,23
CR16	5,49	5,24	5,44	5,65
LO07	5,54	5,89	5,40	6,20
LO10	5,50	5,80	5,68	6,09
LO11	5,50	5,81	5,65	6,00
LO14	5,12	5,62	5,62	5,62
LO15	5,49	5,42	5,23	5,64
Пена 09	5,63	6,06	5,69	6,10
Пена 17	5,60	5,59	5,39	5,65
Пена 18	5,68	5,73	5,68	5,93
Пена 19	5,68	5,76	5,86	6,09
Пена 20	5,79	5,63	6,08	6,02
Пена 21	5,84	5,60	5,77	5,72

Пример 14. Руксолитиниба фосфат с альтернативными основаниями

Часть 1: Определение альтернативных оснований: Несколько альтернативных оснований (т.е. альтернативных органических аминных pH-регулирующих агентов) со структурой, сходной с троламином, также были идентифицированы для проведения дополнительных испытаний, чтобы определить, оказывают ли альтернативные основания сопоставимое влияние на растворимость руксолитиниба фосфата и кажущиеся значения pH системы, как троламин; альтернативные основания (включая троламин) представлены в **Таблице 25**.

Таблица 25: Потенциальные альтернативные основания троламину.

Троламин (в перечне FDA IID)	Трис (в перечне FDA IID)	Этаноламин (в перечне FDA IID, пероральный)
		
Диэтаноламин (в перечне FDA IID)	Аммиак (в перечне FDA IID)	Диизопропаноламин (в перечне FDA IID)

		
1-Амино-2-пропанол (нет в перечне FDA IID)	2-Амино-2-этил-1,3-пропандиол (нет в перечне FDA IID)	2-амино-2-метил-1-пропанол (нет в перечне FDA IID)
		
Диизопропиламин (нет в перечне FDA IID)	Имидазол (нет в перечне FDA IID)	Пиридин (нет в перечне FDA IID)
		

Насыщенную растворимость руксолитиниба фосфата оценивали в системах растворителей, подробно описанных в **Таблице 26**, с каждым из оснований, подробно описанных в **Таблице 25**, и на основе следующей процедуры:

Руксолитиниба фосфат (около 25 мг) отвешивали в отдельные стеклянные флаконы подходящего размера.

Каждую из систем растворителей (около 475 мг) добавляли в отдельные стеклянные флаконы с этапа (i).

Системы лекарственного средства и растворителя перемешивали в течение около 24 часа после достижения насыщения на предварительно откалиброванной водяной бане при температуре 20 °С. В течение 24 часов перемешивания растворы проверяли визуально, чтобы определить, растворилось ли лекарственное средство в системах растворителей.

Если наблюдалось растворение лекарственного средства (т. е. система ненасыщенная), добавляли дополнительное лекарственное средство и 24-часовой период перемешивания/наблюдения возобновляли при каждом добавлении лекарственного средства.

В насыщенных системах нерастворившееся лекарственное средство удаляли из насыщенного раствора центрифугированием. Как можно больше насыщенного раствора переносили в подходящую центрифужную пробирку и центрифугировали при 20 °С в течение 10 мин при около 16 000 g.

Если по прошествии первых 10 минут раствор все еще оставался визуально насыщенным, раствор переносили (стараясь не повредить присутствующие таблетки API) в свежую центрифужную пробирку и повторно центрифугировали. Если визуально прозрачный раствор получить не удастся, может потребоваться повторное центрифугирование с использованием центрифужных фильтров.

После получения визуально прозрачного супернатанта измеряли и регистрировали рН.

Образец насыщенного супернатанта исследовали с помощью световой микроскопии с увеличением 200-1000х. Если частицы лекарственного препарата присутствуют, образец центрифугируют до тех пор, пока супернатант не освободится от кристаллов препарата.

Для достижения концентрации лекарственного препарата в разбавителе образца, превышающей LOQ метода HPLC, перед анализом проводили соответствующее разбавление/экстракцию супернатанта.

Насыщенную растворимость рассчитывали на основе концентрации лекарственного препарата, наблюдаемой в аналитическом методе, и процедуры разведения, выполненной на этапе (х).

Таблица 26: Композиции (% масс.) примеров систем растворителей для оценки при идентификации альтернативных оснований* тропамину.

Вспомогательное вещество	SSNA01	SSAG01	SSCR01
Очищенная вода	-	34,95	42,45
Полиэтиленгликоль 200	53,50	28,45	-
Глицерин	-	-	15,00
Гексиленгликоль	9,90	-	-
Пропиленгликоль	18,00	15,00	-
Транскутол Р	15,00	18,00	15,00
Бутилгидрокситолуол	0,10	0,10	-
Феноксизтанол	-	-	1,00
Динатрия EDTA	-	-	0,05
Полисорбат 80	-	-	3,00
Основание*	3,50	3,50	3,50
Общее кол-во	100,00	100,00	80,00

(*) Были оценены основания, представленные в **Таблице 25**.

В **Таблице 27** приведена обобщенная информация о системах растворителей, перечисленных выше (т.е. SSNA01, SSAG01 и SSCR01), для альтернативных исследованных оснований, включая тропамин.

Таблица 27: Обобщенная информация об альтернативных основаниях в различных системах растворителей.

Основание	SSNA01			SSAG01			SSCR01		
	Растворимость руксолитиниба (% масс.)	Носитель, рН	Супернатант, рН	Растворимость руксолитиниба (% масс.)	Носитель, рН	Супернатант, рН	Растворимость руксолитиниба (% масс.)	Носитель, рН	Супернатант, рН
Троламин	6,84	9,11	4,35	8,22	10,31	4,27	1,63	9,63	3,43
Трис	Несовместимо			Несовместимо			1,68	10,08	3,45
Этаноламин	15,18	10,27	6,65	16,39	12,25	6,53	0,90	11,52	5,33
Дигидроламин	8,19	10,30	5,66	Несовместимо			1,66	10,88	3,54
Аммиак (25%)	8,20	10,76	5,61	Несовместимо			1,31	11,36	3,91
Дизопропиламин	8,52	9,89	6,51	8,82	11,31	4,29	1,62	10,63	3,49
2-Амино-2-этил-1,3-пропандиол	8,96	10,27	4,99	Несовместимо			1,84	10,38	3,29
2-амино-2-метил-1-пропандиол	7,77	10,45	4,98	11,77	12,17	4,34	1,74	11,44	3,61
Дизопропиламин	11,04	10,62	4,80	11,20	12,57	4,53	Несовместимо		
Имидазол	15,56	9,50	5,00	12,88	9,77	4,32	1,31	9,17	4,81
Пиридин	4,40	9,19	4,27	9,88	8,67	4,21	2,14	7,20	3,69

Основания, внесенные в перечень FDA IID:

Было обнаружено, что для системы растворителей SSNA01, приведенной в **Таблице 27**, Трис несовместим из-за отсутствия воды в этой системе растворителей. Все остальные основания приводили к большей растворимости (на >2% масс.) фосфата руксолитиниба, чем у троламина (6,84% масс.), причем этаноламин приводил к особенно высокой растворимости лекарственного средства, более чем в два раза (15,18% масс.). Кроме того, основания сохраняли кажущееся значение pH SSNA01 после добавления API аналогично троламину (около 9-11), учитывая изменчивость, связанную с измерением кажущегося значения pH в неводных системах (USP <791>).

Для системы растворителей SSAG01, как и для SSNA01, как представлено в **Таблице 27**, трис не был совместим с этой системой растворителей из-за низкого содержания воды (около 34% масс.). Диэтанолламин и аммиак (25%) также были несовместимы с SSAG01, что приводило к осаждению ВНТ. Диизопропиламин приводил к сопоставимой растворимости фосфата руксолитиниба с троламином (около 8% масс.), однако, как и SSNA01, этаноламин приводил к гораздо большей растворимости API (16,39% масс.). Этанолламинная система имела более высокое кажущееся значение pH (6,55), чем системы троламина (4,27) и диизопропаноламина (4,29), несмотря на большее количество фосфата руксолитиниба, растворенного в этанолламинной системе.

Для системы растворителей SSCR01, как представлено в **Таблице 27**, все основания оказались совместимыми с SSCR01. В отличие от того, что наблюдалось в случае SSNA01 и SSAG01, этаноламин приводил к самой низкой растворимости API в SSCR01 (0,9% масс.), а остальные основания приводили к сопоставимой растворимости руксолитиниба фосфата с троламином (около 1,6% масс.). Однако, как и в случае с SSAG01, этаноламин в SSCR01 привел к тому, что кажущееся значение pH после добавления препарата (5,33) было примерно на 2 единицы выше, чем у остальных оснований. Возможно, это связано с более низким уровнем растворенного в растворе фосфата руксолитиниба.

В целом растворимость руксолитиниба фосфата и конечный pH системы в целом были одинаковыми при оценке различных оснований в каждой системе растворителей, за исключением этаноламина. Однако эти тенденции не были одинаковыми для разных систем растворителей (например, SSCR01). Из-за кислой природы руксолитиниба фосфата ожидалось, что, когда растворимость API будет выше, кажущееся значение pH конечного раствора будет ниже, поскольку лекарственное средство, как наблюдалось ранее, будет преобладать над основанием. Однако в SSNA01 и SSAG01 это было не так, поскольку растворимость API была выше, а значит и кажущееся значение pH конечного раствора. Это было особенно заметно при включении этаноламина, где наблюдалась очень высокая растворимость фосфата руксолитиниба (около 16% масс.) в SSNA01 и SSAG01, а также более высокое кажущееся значение pH (около 6,6), хотя увеличение кажущегося значения pH не было пропорционально увеличению растворимости API. Таким образом, этаноламин в SSNA01 и SSAG01 привел к образованию систем с более приемлемым для кожи кажущимся значением pH, чем у других оснований, с очень высокой нагрузкой

лекарственного средства. Интересно, что в случае с SSCR01 наблюдалось снижение растворимости API в присутствии этаноламина, несмотря на то, что эта система растворителей представляет собой комбинацию SSAG01 и SSNA01, которые существенно отличаются друг от друга.

Основания, не внесенные в перечень FDA IID:

Для SSNA01, как представлено в **Таблице 27**, за исключением пиридина, все оцененные соединения приводили к большей растворимости фосфата руксолитиниба в SSNA01 по сравнению с троламином (6,84% масс.), при этом самая высокая растворимость наблюдалась при использовании имидазола (15,56% масс.). Хотя пиридин имел самую низкую растворимость API (4,30% масс.) в SSNA01, а имидазол - наибольшую (15,65% масс.), эти системы имели кажущееся значение pH, сопоставимое с другими оцениваемыми основаниями (pH 4-5).

Для SSAG01, как представлено в **Таблице 27**, было обнаружено, что 2-амино-2-этил-1,3-пропандиол несовместим с этой системой растворителей, что приводит к осаждению BHT. Все остальные основания приводили к большей растворимости фосфата руксолитиниба (на 1,5-4,5% масс.), чем при включении троламина (8,22% масс.), и, как и в случае с SSNA01, имидазол приводил к наибольшей растворимости фосфата руксолитиниба (12,88% масс.). Аналогично SSNA01, кажущееся значение pH систем растворителей с каждым из оснований после добавления API было сопоставимым (около 4,2-4,5), несмотря на различия в растворимости лекарственных средств.

Для SSCR01, как представлено в **Таблице 27**, было обнаружено, что диизопропиламин несовместим с SSCR01, вероятно, из-за высокого уровня воды в этой системе (42,45% масс.). В отличие от того, что наблюдалось для SSNA01, пиридин приводил к наибольшей растворимости фосфата руксолитиниба в SSCR01 (2,14% масс.), а имидазол приводил к самой низкой растворимости API (1,31% масс.). Остальные основания приводили к сопоставимой растворимости API с троламином (около 1,3-1,8% масс.). Имидазол приводил к самому высокому кажущемуся значению pH после добавления API (4,81), а остальные основания (включая пиридин) приводили к сопоставимому кажущемуся значению pH после добавления API к троламину (около 3,4-3,7).

Аналогично основаниям, включенным в перечень FDA IID, в целом постоянная растворимость руксолитиниба в фосфате и кажущееся значение pH наблюдались между основаниями в каждой оцениваемой системе растворителей, при этом были получены некоторые интересные результаты при оценке имидазола и пиридина. И снова, однако, эти тенденции не были одинаковыми для разных систем растворителей (например, SSCR01). В SSNA01 (система безводных растворителей) имидазол приводил к очень высокой растворимости API (около 16% масс.), а пиридин - к низкой растворимости API (около 4% масс. по сравнению с троламином (около 7% масс.), с очень небольшим изменением кажущегося значения pH систем (около 4-5). По мере увеличения уровня воды в системе растворителей до 34,95% масс. в SSAG01 эта разница в растворимости уменьшалась

(около 13% масс. для имидазола, около 10% масс. для пиридина), однако существенной разницы в кажущемся значении pH по-прежнему не наблюдалось (около 4). В системе с самым высоким содержанием воды (SSCR01, 42,45% масс.) имидазол, как ни удивительно, имел самую низкую растворимость API (1,31% масс.), а пиридин - самую высокую (2,14% масс.), и в этой системе наблюдалась небольшая разница в кажущемся значении pH (4,81 для имидазола, 3,69 для пиридина). При сравнении с основаниями, включенными в перечень FDA IID, для этаноламина наблюдалась обратная тенденция между растворимостью API и кажущимся значением pH.

Часть 2: Определение верхнего предела содержания троламина: Существующий предел FDA IID для местного применения троламина составляет 11% масс. Это было исследовано при разработке смеси (DoE), в которой исследуется момент, в котором уровень троламина либо перестает оказывать положительное влияние на растворимость фосфата руксолитиниба, либо момент, в котором кажущееся значение pH системы становится слишком высоким, чтобы его переносила кожа. Это было выполнено с использованием до 3 систем растворителей, а верхний предел выявленного троламина будет установлен при разработке смеси (DoE).

Насыщенную растворимость руксолитиниба фосфата оценивали в системах растворителей, подробно описанных в **Таблице 28**. Эти данные и кажущееся значение pH супернатанта использовали для подтверждения верхнего предела содержания троламина для исследования при разработке смеси (DoE).

Таблица 28: Композиции (% масс.) примеров систем растворителей для оценки при идентификации альтернативных оснований троламину.

Вспомогательное вещество	SSNA	SSNA	SSNA	SSNA	SSAG	SSAG	SSAG	SSAG	SSCR	SSCR	SSCR	SSCR
	02	03	04	05	02	03	04	05	02	03	04	04
Очищенная вода	-	-	-	-	27,45	24,45	21,45	18,45	34,95	31,95	28,95	25,95
Полиэтиленгликоль 200	46,00	43,00	40,00	37,00	28,45	28,45	28,45	28,45	-	-	-	-
Глицерин	-	-	-	-	-	-	-	-	15,00	15,00	15,00	15,00
Гексиленгликоль	9,90	9,90	9,90	9,90	-	-	-	-	-	-	-	-
Пропиленгликоль	18,00	18,00	18,00	18,00	15,00	15,00	15,00	15,00	-	-	-	-
Транскутол Р	15,00	15,00	15,00	15,00	18,00	18,00	18,00	18,00	15,00	15,00	15,00	15,00

ВНТ	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	-	-	-	-
Феноксизт анол	-	-	-	-	-	-	-	-	1,00	1,00	1,00	1,00
Динатрия EDTA	-	-	-	-	-	-	-	-	0,05	0,05	0,05	0,05
Полисорба т 80	-	-	-	-	-	-	-	-	3,00	3,00	3,00	3,00
Основание	11,00	14,00	17,00	20,00	11,00	14,00	17,00	20,00	11,00	14,00	17,00	20,00
Общее кол-во	100,0 0	80,00	80,00	80,00	80,00							

Как представлено в **Таблице 29** ниже, для SSNA наблюдалась переменная растворимость фосфата руксолитиниба в диапазоне от 11% масс. до 20% масс. троламина, и поэтому эксперимент повторяли. Очень незначительная несмешиваемость наблюдалась при уровнях троламина $\geq 7,5\%$ масс., который также, вероятно, присутствовал в 1^{ой} постановке эксперимента. При отсутствии несмешиваемости наблюдалась хорошая воспроизводимость растворимости руксолитиниба фосфата.

Таблица 29: Данные для композиций SSNA.

Троламин (% масс.)	Первая постановка			Вторая постановка		
	Растворимость (% масс.)	Носитель, рН	Конечное значение рН	Растворимость (% масс.)	Носитель, рН	Конечное значение рН
0,00	-	-	-	1,66	8,92	3,77
3,50	6,84	9,11	4,35	6,88	9,75	5,30
5,50	-	-	-	6,91	10,10	8,53
7,50	14,57	9,65	4,90	6,18*	10,21	8,92
11,00	16,08	9,40	8,42	6,57*	10,21	9,04
14,00	11,93	9,81	8,90	6,57*	10,45	9,21
17,00	11,14	9,91	9,01	6,28*	10,47	9,21
20,00	15,50	9,94	9,00	9,42*	10,51	9,25

(-) Не оценивалось (*) Наблюдается несмешиваемость

Как представлено в **Таблице 30** ниже, для SSAG несмешиваемость наблюдалась при уровнях троламина $\geq 11\%$ масс., поэтому этот эксперимент не повторяли.

Таблица 30: Данные для композиций SSAG.

Троламин (% масс.)	Первая постановка
--------------------	-------------------

	Растворимость (% масс.)	Носитель, рН	Конечное значение рН
3,50	8,22	10,31	4,27
7,50	14,53	10,38	4,00
11,00	18,13*	10,73	6,33
14,00	19,26*	10,77	7,34
17,00	≥20,00*	10,67	7,76
20,00	≥20,00*	10,78	8,15

(-) Не оценивалось (*) Наблюдается несмешиваемость

Как представлено в **Таблице 31** ниже, для SSCR наблюдалась вариабельная растворимость фосфата руксолитиниба в диапазоне от 3,5% масс. до 20% масс. троламина, и поэтому эксперимент повторяли. Очень незначительная несмешиваемость наблюдалась при уровнях троламина ≥14% масс., который также, вероятно, присутствовал в 1^{ой} постановке эксперимента. Вариабельность между постановками все еще наблюдалась, даже когда не наблюдалась несмешиваемость, это потенциально было связано с внутрисерийной вариабельностью растворимости руксолитиниба фосфата.

Таблица 31: Данные для композиций SSCR.

Троламин (% масс.)	Первая постановка			Вторая постановка		
	Растворимость (% масс.)	Носитель, рН	Конечное значение рН	Растворимость (% масс.)	Носитель, рН	Конечное значение рН
0,00	-	-	-	2,37	5,80	2,81
3,50	1,62	9,63	3,43	0,98	9,75	7,49
5,50	-	-	-	1,15	9,96	8,08
7,50	0,89	9,98	5,15	1,41	10,10	8,33
9,25	-	-	-	1,65	10,18	8,46
11,00	0,99	10,15	6,63	1,89	10,24	8,55
14,00	1,11	10,25	7,33	3,50*	10,35	8,69
17,00	1,05	10,32	7,77	3,47*	10,44	8,41
20,00	1,59	10,39	8,01	-*	10,53	-

(-) Не оценивалось (*) Наблюдается несмешиваемость

В целом, несмешиваемость наблюдалась в системах растворителей при следующих уровнях содержания троламина: SSNA - ≥7,5% масс.; SSAG - ≥11% масс.; и SSCR - ≥15% масс. Поэтому не представляется возможным включать троламин в таких или более высоких концентрациях без опасений относительно долгосрочной физической стабильности составов. Кажущееся значение рН систем растворителей составляло >рН 8

при следующих уровнях содержания троламина, где pH 8 является рекомендуемым верхним пределом для местного применения: SSNA - $\geq 5,5\%$ масс.; SSAG - не удалось определить из-за несмешиваемости; и SSCR - $\geq 5,5\%$ масс. Принимая во внимание эти результаты, верхний предел для троламина будет установлен на уровне 5,0% масс. для разработки смеси DoE, чтобы обеспечить релевантность для местного применения и свести к минимуму риск наблюдаемой несмешиваемости, которая может снизить надежность полученных результатов.

Часть 3: Разработка смеси (DoE): Чтобы понять взаимосвязь между растворимостью троламина, руксолитиниба в фосфате и кажущимся значением pH системы, были проведены дополнительные испытания в виде разработки смеси (DoE). Например, можно использовать систему растворителей, которая может быть включена в любую из основных лекарственных форм для местного применения, а уровни вспомогательных веществ, кроме троламина, будут варьироваться от 0% до предела FDA ИД для местного согласно **Таблице 33**.

Насыщенную растворимость фосфата руксолитиниба оценивали в опытах, подробно описанных в **Таблице 32**, и кажущееся значение pH в каждом опыте измеряли до и после добавления фосфата руксолитиниба. После статистического анализа результатов был проведен ряд экспериментов по определению насыщенной растворимости для подтверждения точности прогнозирования, выполненного моделью.

Таблица 32. Диапазоны вспомогательных веществ, в которых будет выполняться разработка смеси (DoE).

Вспомогательное вещество	Нижний предел (% масс.)	Верхний предел (% масс.)
Вода	0,00	100,00
Глицерин	0,00	20,00
Транскутол Р	0,00	50,00
PEG 400	0,00	99,00
Троламин	0,00	11,00

Таблица 33: Композиции (% масс.), оцениваемые в ходе опытов при разработке смеси (DoE).

Опыт	Композиция (% масс.)						Общее кол-во
	Вода	Глицерин	Транскутол Р	PEG 400	Троламин		
Блок 1	1	28,61	10,39	50,00	-	11,00	100,00
	2	28,51	5,42	20,35	40,01	5,71	100,00
	3	63,05	20,00	5,00	11,95	-	100,00
	4	28,51	5,42	20,35	40,01	5,71	100,00
	5	-	-	-	89,00	11,00	100,00

	6	94,15	2,90	-	-	2,95	100,00
	7	22,67	-	43,93	33,40	-	100,00
	8	20,97	20,00	26,79	21,24	11,00	100,00
	9	-	20,00	-	76,05	3,95	100,00
Блок 2	10	60,76	-	19,59	8,65	11,00	100,00
	11	49,99	13,81	30,60	-	5,60	100,00
	12	34,18	10,30	-	44,52	11,00	100,00
	13	34,18	10,30	-	44,52	11,00	100,00
	14	10,69	20,00	5,72	52,59	11,00	100,00
	15	33,17	-	-	66,83	-	100,00
	16	-	-	50,00	44,02	5,98	100,00
	17	-	20,00	27,82	41,18	11,00	100,00
	18	49,99	13,81	30,60	-	5,60	100,00
Блок 3	19	-	8,69	27,89	63,42	-	100,00
	20	63,28	-	-	36,72	-	100,00
	21	50,00	-	50,00	-	-	100,00
	22	8,40	20,00	50,00	19,54	2,06	100,00
	23	39,57	9,39	16,11	29,91	5,02	100,00
	24	37,56	-	34,99	16,45	11,00	100,00
	25	39,57	9,39	16,11	29,91	5,02	100,00
	26	69,00	20,00	-	-	11,00	100,00
	27	-	8,69	27,89	63,42	-	100,00

В Таблице 34 приведены данные разработки смеси DOE. В Таблице 34 несоответствие наблюдалось при анализе растворимости фосфата руксолитиниба (значение $p < 0,0001$) и кажущегося значения pH (значение $p < 0,0458$) при разработке смеси DoE. Тем не менее, низкая вариабельность наблюдалась между повторными опытами (1 и 5, 4 и 10, 17 и 18, 19 и 22, 21 и 27): (1) Что касается растворимости фосфата руксолитиниба, наибольший %CV между повторами составлял 3,25; (2) Что касается кажущегося значения pH, %CV между опытами с содержанием воды >30% составлял <2,5, а в опытах с содержанием воды <30% вариабельность находилась в пределах ± 1 единицы pH, что соответствует ожиданиям для низко-/неводных систем согласно USP <791>; и (3) Это позволяет предположить, что отсутствие соответствия, наблюдаемое в модели, не было результатом вариабельности растворимости фосфата руксолитиниба, как наблюдалось ранее.

Таблица 34: Данные разработки смеси DOE.

Опыт	Композиция (% масс.)	Растворимость	Конечное
------	----------------------	---------------	----------

		Вода	Глицери н	Транскутол Р	PEG 400	Тролами н	Обще е кол- во	руксолитиниба фосфата (в виде свободного основания)	кажущее я значение рН
Блок 1	1	29,17	8,22	50	12,61	0	100	3,528	3,57
Блок 1	2	0	0	42,54	55,47	1,99	100	1,65	6,75
Блок 1	3	53,69	20	13,77	7,54	5	100	0,75	7,89
Блок 1	4	33,81	4,4	0	59,16	2,63	100	6,254	4,65
Блок 1	5	29,17	8,22	50	12,61	0	100	3,422	3,12
Блок 1	6	47	0	48	0	5	100	10,886	4,61
Блок 1	7	42,66	0	16,58	40,76	0	100	2,132	3,92
Блок 1	8	4,06	20	30,02	45,92	0	100	2,348	3,24
Блок 1	9	0	7,15	0	92,85	0	100	1,162	4,1
Блок 1	10	33,81	4,4	0	59,16	2,63	100	6,159	4,51
Блок 2	11	62,7	2,5	0	34,8	0	100	1,499	4,2
Блок 2	12	28,02	20	50	0	1,98	100	5,844	3,82
Блок 2	13	77,95	4,23	0	12,82	5	100	0,054	7,24
Блок 2	14	13,47	20	1,24	61,35	3,94	100	9,156	4,22
Блок 2	15	0	0	7,13	87,87	5	100	1,765	8,46
Блок 2	16	19,87	0	23,4	56,73	0	100	3,315	3,54
Блок 2	17	67,28	8,06	22,48	0	2,18	100	0,765	3,62
Блок 2	18	67,28	8,06	22,48	0	2,18	100	0,801	3,72
Блок 3	19	6,1	12,71	43,24	32,95	5	100	7,944	6,4
Блок 3	20	51,06	0	28,38	18,56	2	100	3,048	3,79
Блок 3	21	31,14	9,96	24,44	32,22	2,24	100	5,878	4,11
Блок 3	22	6,1	12,71	43,24	32,95	5	100	7,977	7,23
Блок 3	23	100	0	0	0	0	100	1,267	3,95
Блок 3	24	21,05	0	0	78,95	0	100	2,898	3,54
Блок 3	25	27,42	20	6,11	41,47	5	100	10,154	4,22
Блок 3	26	70	20	0	10	0	100	1,233	5,67
Блок 3	27	31,14	9,96	24,44	32,22	2,24	100	6,016	4,17

Пример 15: Составы/композиции руксолитиниба

Следующие составы для местного применения (или фармацевтические композиции), описанные в **Таблицах 35-41**, являются составами для местного применения

согласно настоящему изобретению. Составы для местного применения представлены в форме, выбранной из кремов, лосьонов, пен, спреев с помпой, водных гелей, неводных гелей и эмульгированных гелей. Составы для местного применения в **Таблицах 35-41** являются многообещающими.

Кремы и лосьоны

Для приготовления составов кремов и лосьонов следует применять следующие типовые способы изготовления:

Водные фазы составов готовили в янтарной посуде Durans и перемешивали магнитной мешалкой со скоростью 400 об/мин до визуальной однородности.

Что касается составов, содержащих EDTA и/или пропилгаллат, то их сначала растворяли в части воды и перемешивали при 400 об/мин, затем добавляли в сосуд с этапа (i).

К водным фазам добавляли фосфат руксолитиниба и перемешивали при 400 об/мин в течение около 5 минут до доведения pH. Кажущееся значение pH фаз контролировали до тех пор, пока не наблюдалось визуальное растворение API.

Масляные фазы составов готовили в отдельной янтарной посуде Durans.

Что касается составов, содержащих гелеобразователь, то их диспергировали в подходящем жидком масле и перемешивали при 500 об/мин до визуально однородного состояния, а затем добавляли в сосуд с этапа (iv).

Масляные фазы помещали в водяную баню при температуре 70 °C до расплавления (около 1 часа) или 90 °C для твердых масляных фаз, содержащих Kolliphor HCO. Дополнительно также нагревали водные фазы, жидкие масляные фазы и головку гомогенизатора.

Три фазы (водную, жидкую масляную и расплавленную твердую масляную фазу) объединяли и гомогенизировали с использованием IKA T25 Ultra Turrax в течение 2 минут при 10000 об/мин.

После гомогенизации составам давали остыть до комнатной температуры при перемешивании мешалкой IKA со скоростью 200 об/мин.

Как только состав достигал комнатной температуры, добавляли феноксиэтанол и состав перемешивали вручную до включения.

Проверяли кажущееся значение pH состава и проводили окончательное доведение pH или Q.S. с водой.

Пены

Для приготовления составов пены применяли следующий типовой способ изготовления:

Премиксы пены готовили в соответствии со способами, применяемыми для изготовления кремов и лосьонов.

Премиксы пены добавляли в баллоны, клапаны которых в последствии обжимали.

Пропеллент добавляли в баллоны с этапа (ii) с использованием Ramasol.

Готовые пены оставляли перемешиваться в валковом смесителе на ночь.

Спреи с помпой

Для приготовления спреев с помпой будет применяться следующий типовой способ изготовления:

ВНТ добавляли к этанолу и перемешивали магнитной мешалкой в течение около 15 минут при 500 об/мин до визуального растворения.

Полоксамер или гантрез добавляли в сосуд с этапа (i) и перемешивали в течение около 30 минут при 500 об/мин до визуального растворения.

Оставшиеся вспомогательные вещества добавляли в сосуд с этапа (iii), и раствор перемешивали в течение около 10 минут при 500 об/мин до визуальной однородности.

Руксолитиниба фосфат добавляли в сосуд с этапа (iii), и перемешивали в течение около 1 часа при 500 об/мин, до визуального растворения, и регулировали pH раствора.

Водные гели

Для приготовления водных гелей применяли следующий типовой способ изготовления:

(i) Системы растворителей готовили в янтарной посуде Durans и перемешивали магнитной мешалкой со скоростью 400 об/мин до визуальной однородности.

(ii) Что касается составов, содержащих EDTA, то их сначала растворяли в части воды и перемешивали при 400 об/мин, затем добавляли в сосуд с этапа (i).

(ii) Что касается составов, содержащих ВНТ, то их сначала растворяли в Транскутол Р и перемешивали при 400 об/мин, затем добавляли в сосуд с этапа (i).

(iii) К системам растворителей добавляли фосфат руксолитиниба и перемешивали при 400 об/мин в течение около 5 минут до доведения pH. Кажущееся значение pH системы растворителей контролировали до тех пор, пока не будет наблюдаться полное растворение API и достижение целевого кажущегося значения pH.

(iv) После полного растворения API гелеобразующий агент добавляли в систему растворителей, полученную на этапе (iv), и перемешивали со скоростью 400 об/мин до достижения визуальной однородности.

Неводные гели

Для приготовления неводных гелей будет применяться следующий типовой способ изготовления:

(i) Системы растворителей готовили в янтарной посуде Durans и перемешивали магнитной мешалкой со скоростью 400 об/мин до визуальной однородности.

(ii) Что касается составов, содержащих ВНТ, то их сначала растворяли в Транскутол Р и перемешивали при 400 об/мин, затем добавляли в сосуд с этапа (i).

(iii) К системам растворителей добавляли фосфат руксолитиниба и перемешивали при 400 об/мин в течение около 5 минут до доведения pH. Кажущееся значение pH системы растворителей контролировали до тех пор, пока не будет наблюдаться полное растворение API и достижение целевого кажущегося значения pH.

(iv) После полного растворения API гелеобразующий агент добавляли в систему растворителей, полученную на этапе (iv), и перемешивали со скоростью 400 об/мин до

Пропиленгликоль	10,00	-	10,00	-	-	10,00	10,00	10,00	-	-	10,00	-
Транскутол Р	-	15,00	-	15,00	15,00	-	-	-	18,00	18,00	-	15,00
Метилпарабен	-	0,10	-	0,10	-	-	-	-	-	-	-	-
Пропилпарабен	-	0,05	-	0,05	-	-	-	-	-	-	-	-
Бензиловый спирт	2,00	-	2,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Динатрия EDTA	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Полисорбат 80	-	3,00	-	3,00	3,00	-	3,00	3,00	-	-	-	3,00
Глицерил моностеарат (Kolliwax GMS II)	3,00	3,00	1,91	-	-	-	-	-	-	1,49	-	3,00
Brij S2	-	-	-	2,00	1,37	3,61	1,39	-	2,00	-	-	-
Brij S721	-	-	-	3,00	-	1,39	2,61	-	3,00	-	-	-
Span 80	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Цетомакрогол 1000	-	-	3,09	-	3,63	-	-	1,80	-	3,51	1,80	-
Polawax NF	-	-	6,00	-	-	6,50	-	-	6,50	-	-	-
Цетиловый спирт	3,00	3,00	-	4,00	3,00	-	-	-	-	3,00	-	3,00
Стеариловый спирт	1,75	1,75	-	2,00	2,00	-	-	-	-	2,00	-	1,75
Цетостеариловый спирт	-	-	2,00	-	-	-	4,10	8,00	-	-	7,61	-
Легкое минеральное масло	4,00	4,00	5,00	-	3,00	5,00	3,00	4,00	2,50	8,00	8,00	2,70
Белый мягкий парафин	7,00	7,00	-	-	-	-	-	2,00	-	-	2,00	5,50
Касторовое масло	-	-	-	-	-	3,00	-	-	-	-	-	-
Гидрогенизированный	-	-	-	-	-	-	2,00	-	-	2,00	-	-

анное касторовое масло (Kolliphor НСО)												
Изопропилмири стат	-	-	-	5,00	-	-	-	-	-	-	-	-
GTCC	5,00	5,00	7,40	10,40	7,00	8,91	5,00	4,20	6,00	-	9,00	3,65
ST- Циклометикон 5-NF	-	-	1,00	-	-	-	1,50	-	-	-	-	-
Kolliphor OD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Диметикон 350	1,00	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Полисорбат 20	1,25	1,25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ксантановая камедь	0,40	0,40	-	-	-	-	0,40	-	-	-	-	0,40
Раствор фосфорной кислоты	До рН 5,5*											
Троламин												
2-е добавление воды	Q.S.											
Феноксиэтанол	-	0,50	-	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Общее кол-во	100,0 0	100, 00										

Таблица 36: Составы лосьонов

Вспомогательные вещества	Составы лосьонов										
	LO01 (CR02)	LO02 ACT	LO03 ACT	LO04 ACT	LO05 ACT	LO06 ACT	LO07 ACT	LO10 ACT	LO11 ACT	LO14 ACT	LO15 ACT
	SSCR 11	SSCR 29	SSCR 29	SSCR 29	SSCR 29	SSCR 28	SSCR 28	SSCR 28	SSCR 28	SCR0 6	SSCR 29
Руксолитиниба фосфат	-	1,30 (0,98)	1,30 (0,98)	1,30 (0,98)	1,30 (0,98)	1,36 (1,03)	1,36 (1,03)	1,36 (1,03)	1,21 (0,92)	1,45 (1,10)	1,45 (1,10)

		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
--	--	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

* рН можно получить в диапазоне рН от 2,0 до 8,0.

Таблица 37. Составы пены

Вспомогательные вещества	Составы пены							
	Пена 06	Пена 07	Пена 09	Пена 17	Пена 18	Пена 19	Пена 20	Пена 21
	LO07 АСТ	LO07 АСТ	LO07 АСТ	Пена, премикс 2	Пена, премикс 1	Пена, премикс 3	Пена, премикс 4	SSCR 29
Руксолитиниба фосфат (свободное основание)	1,08 (0,82)	0,95 (0,72)	1,22 (0,92)	1,16 (0,88)	1,22 (0,92)	1,16 (0,88)	1,16 (0,88)	1,16 (0,88)
Руксолитиниба фосфат	1,08	0,95	1,22	1,16	1,22	1,16	1,16	1,16
Вода	24,00	21,00	27,00	29,60	27,00	24,00	33,60	33,60
PEG 400	9,60	8,40	10,80	-	10,80	9,60	-	-
Глицерин	16,00	14,00	18,00	16,00	18,00	16,00	12,00	12,00
Пропиленгликоль	8,00	7,00	9,00	-	9,00	8,00		-
Транскутол Р	-	-	-	14,40	-	-	12,00	12,00
Динатрия EDTA	0,04	0,04	0,05	0,04	0,05	0,04	0,04	0,04
Полисорбат 80 (Tween 80)	2,40	2,10	2,70	-	2,70	2,40	2,40	2,40
Brij S2	1,74	1,53	1,96	-	1,67	3,20	-	-
Brij S721	2,26	1,97	2,54	-	-	-	-	-
Цетомакрогол 1000	-	-	-	-	-	-	-	-
Polawax NF	-	-	-	-	-	-	-	-
Kolliphor CSA 50	-	-	-	4,00	-	-	4,00	4
Kolliphor CS20	-	-	-	4,80	-	4,00	4,80	4,80

Kollicream 3С	-	-	-	2,00	-		2,00	2
PEG 4000	-	-	-		14,18	5,21		-
Цетостеариловый спирт	-	-	-	-	-	-	-	-
Цетиловый спирт	2,40	2,10	2,70	-	-	-	-	-
Стеариловый спирт	-	-	-	-	1,80	-	-	-
Легкое минеральное масло	2,80	2,45	3,15	5,20	-	3,20	5,20	5,20
Белый мягкий парафин	1,20	1,05	1,35	-	-	-	-	-
Касторовое масло	-	-	-	-	-	-	-	-
Триглицерид со средней длиной цепи (Crodamol GTCC)	5,60	4,90	6,30	-	-	-	-	-
Ксантановая камедь	-	-	-	-	0,36	0,32	-	-
Раствор фосфорной кислоты	До рН 5,5*							
Троламин								
2-е добавление воды	До 80%	До 70%	До 90%	До 80%				
Феноксизтанол	0,80	0,70	0,90	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80
Промежуточное кол-во	80,00	70,00	90,00	80,00	80,00	80,00	80,00	80,00
НФА-134	20,00	30,00	-	20,00	20,00	20,00	20,00	-

DME	-	-	10,00	-	-	-	-	-
HFO-1234ze	-	-	-	-	-	-	-	20
Общее кол-во	100,0 0	100,0 0	100,0 0	100,00	100,00	100,00	100,00	100,0 0

* рН можно получить в диапазоне рН от 2,0 до 8,0.

Таблица 38. Составы спрея с помпой

Вспомогательное вещество	Составы спрея с помпой											
	Sol1 0	Sol1 2	Sol1 3	Sol1 4	Sol1 5	Sol1 6	Sol1 7	Sol1 8	Sol1 9	Sol2 0	Sol2 1	Sol2 2
Вода	19,0 0	10,0 0	18,0 0	19,0 0	22,0 0	17,0 0	15,0 0	23,0 0	19,0 0	15,0 0	27,5 0	19,0 0
PEG 400	-	-	4,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Глицерин	9,00	9,00	9,00	9,00	5,00	3,00	5,00	5,00	3,00	3,00	3,00	-
Пропиленгликоль	-	-	10,0 0	-	-	-	-	-	-	-	-	3,00
Сорбит	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Транскутол Р	13,0 0	13,0 0	-	13,0 0	8,00	5,00	11,0 0	8,00	3,00	5,00	3,00	3,00
Феноксизэтанол	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Динатрия EDTA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ВНТ	-	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Этанол	50,0 0	50,0 0	50,0 0	50,0 0	60,0 0	70,0 0	55,0 0	60,0 0	70,0 0	63,0 0	62,4 0	70,0 0
Eudragit E 100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Eudragit RL 100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Полоксамер 407	1,00	-	1,00	-	1,00	1,00	-	-	1,00	-	-	1,00
Gantrez ES-435	-	10,0 0	-	-	-	-	10,0 0	-	-	10,0 0	-	-
Kollidon	-	-	-	0,50	-	-	-	0,50	-	-	0,50	-

90F												
Раствор фосфорной кислоты	До рН 5,5*											
Троламин												
2-е добавление воды	Q.S.											
Общее кол-во	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

* рН можно получить в диапазоне рН от 2,0 до 8,0.

Таблица 39. Составы водных гелей

Вспомогательные вещества	Составы водных гелей				
	AG01	AG02	AG03	AG04	AG05
Руксолитиниба фосфат	<i>TBC</i>	<i>TBC</i>	<i>TBC</i>	<i>TBC</i>	<i>TBC</i>
Вода	44,45	15,00	49,45	42,45	12,40
PEG 400	-	-	10,00	-	45,00
Глицерин	20,00	19,00	5,00	20,00	-
Пропиленгликоль	-	15,00	-	10,00	15,00
Транскутол Р	20,00	38,40	20,00	10,00	15,00
Динатрия EDTA	0,05	-	0,05	0,05	-
ВНТ	-	0,10	-	-	0,10
Полисорбат 80 (Tween 80)	3,00	-	-	5,00	-
Полиоксил 35, касторовое масло	-	-	3,00	-	-
Феноксизтанол	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Раствор фосфорной кислоты	до рН 5,0-8,0	до рН 5,0-8,0	до рН 5,0-8,0	до рН 5,0-8,0	до рН 5,0-8,0
Троламин					
2-е добавление воды	Q.S до 100%	-	Q.S до 100%	Q.S до 100%	Q.S до 100%
2-е добавление	-	Q.S до	-	-	-

Транскутола Р		100%			
Гидроксиэтилцеллюлоза	-	-	1,50	1,50	-
Гипромеллоза	1,50	-	-	-	-
Гидроксипропилцеллюлоза	-	1,50	-	-	1,50
Общее кол-во	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Таблица 40. Составы неводных гелей

Вспомогательные вещества	Составы неводных гелей				
	NA01	NA02	NA03	NA04	NA05
	<i>TBC</i>	<i>TBC</i>	<i>TBC</i>	<i>TBC</i>	SSNA03
Руксолитиниба фосфат	<i>TBC</i>	<i>TBC</i>	<i>TBC</i>	<i>TBC</i>	<i>TBC</i>
Этанол	20,00	10,00	-	15,00	-
Гексиленгликоль	12,00	-	-	-	9,90
DIPA	-	-	15,00	-	-
PEG 400	17,00	-	15,00	-	50,50
Глицерин	20,00	20,00	-	20,00	-
Пропиленгликоль	-	20,00	20,00	20,00	18,00
Транскутол Р	24,40	43,40	43,40	38,40	15,00
ВНТ	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Раствор фосфорной кислоты	до pH 5,0-8,0	до pH 5,0-8,0	до pH 5,0-8,0	до pH 5,0-8,0	до pH 5,0-8,0
Троламин					
2-е добавление Транскутола Р	Q.S до 100%	Q.S до 100%	Q.S до 100%	Q.S до 100%	-
2-е добавление PEG 400	-	-	-	-	Q.S до 100%
Гидроксипропилцеллюлоза	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Общее кол-во	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Таблица 41. Составы эмульгированных гелей

Вспомогательные вещества	Составы эмульгированных гелей				
	EG01	EG02	EG03	EG04	EG05

Руксолитиниба фосфат	<i>TBC</i>	<i>TBC</i>	<i>TBC</i>	<i>TBC</i>	<i>TBC</i>
Вода	36,95	36,95	36,95	35,95	35,00
PEG 400	-	-	-	-	14,95
Глицерин	20,00	20,00	20,00	20,00	-
Пропиленгликоль	-	-	-	10,00	15,00
Транскутол Р	20,00	15,00	20,00	10,00	15,00
Динатрия EDTA	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Полисорбат 80 (Tween 80)	3,00	3,00	3,00	-	-
Полиоксил 35, касторовое масло	-	-	-	4,00	-
Феноксизтанол	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Раствор фосфорной кислоты	до pH 5,0-8,0				
Троламин					
2-е добавление воды	Q.S до 100%				
Легкое минеральное масло	-	-	-	10,00	-
Касторовое масло	10,00	-	-	-	-
Триглицериды средней цепи	-	10,00	10,00	-	10,00
Изопропилмиристат	-	5,00	-	-	-
Sepineo P600	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Общее кол-во	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Пример 16. Дополнительные испытания на краткосрочную стабильность

Дополнительные составы были выбраны для испытаний на краткосрочную стабильность. Указанные составы подробно описаны в **Таблицах 42 и 43**. Составы оценивали при условиях хранения при 25°C и 40°C в момент времени $t=0$ и в последующие моменты времени. Составы оценивали в боросиликатных флаконах емкостью 7 мл. Были проведены следующие тесты:

- содержание руксолитиниба фосфата;
- вещества, родственные руксолитинибу фосфату;
- макроскопический вид;
- микроскопический вид;

кажущееся значение pH;

индекс нестабильности по LUMiSizer;

Учитывая природу составов для местного применения, кажущееся значение pH составов для испытаний на краткосрочную стабильность представлено в **Таблице 44**. Другие данные о характеристиках (например, содержание руксолитиниба фосфата, макроскопический вид веществ, родственных руксолитинибу фосфату, микроскопический вид и индекс нестабильности по LUMiSizer) в данном документе не представлены.

Таблица 42: Композиции (% масс.) рекомендуемых составов фосфата руксолитиниба для испытаний на краткосрочную стабильность и IVPT.

Вспомогательное вещество	Раствор 1	Раствор 2	Раствор 3	AG17	EG09
	SS33	SS21	SS34	SS45	SS37
Руксолитиниба фосфат	2,73	6,93	9,15	2,36	2,89
Вода	15,50	14,72	14,37	55,94	36,60
Пропиленгликоль	-	-	-	-	-
Глицерин	20,00	18,99	18,54	19,34	19,25
Полиэтиленгликоль 400	61,77	56,98	53,30	-	-
Транскутол Р	-	-	-	19,34	19,25
Диизопропиладипат	-	-	-	-	-
Полисорбат 80	-	-	-	-	-
Полиоксил 35, касторовое масло	-	-	-	-	-
Троламин	-	2,37	4,64	1,00	1,00
Бутилгидрокситолуол	-	-	-	-	-
Динатрия эдетат	-	-	-	0,01	0,01
Феноксизтанол	-	-	-	1,00	1,00
Гидроксиэтилцеллюлоза (Натрозол 250 ННХ)	-	-	-	1,00	-
Полоксамер 407	-	-	-	-	14,00
Касторовое масло	-	-	-	-	6,00
Общее кол-во	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Насыщенное свободное основание руксолитиниба, растворимость (% масс.)	2,632	6,691	8,832	2,282	3,419
Нагрузка свободного	2,063	5,246	6,924	1,789	2,188

основания руксолитиниба в предполагаемом составе (% масс.)					
Тип состава	Раствор			Эмульги рованны й гель	

Таблица 43: Таблица 2: Композиции (% масс.) рекомендуемых составов фосфата руксолитиниба для испытаний на краткосрочную стабильность и IVPT (продолж.)

Вспомогательное вещество	CR06*	CR10 2,93%	CR10 1,47%	OO04	SUOO02
	SS49	SS37	SS37	SS11	-
Руксолитиниба фосфат	1,54	2,93	1,47	0,528	1,982
Вода	47,06	37,12	37,67	-	-
Глицерин	-	19,54	20,00	3,00	-
Полиэтиленгликоль 400	5,00	-	-	-	-
Транскутол Р	20,00	19,54	20,00	9,00	-
Полиоксил 35, касторовое масло	4,00	-	-	-	-
Троламин	2,50	1,00	1,00	1,00	1,00
Бутилгидрокситолуол				0,10	-
Динатрия эдетат	0,05	0,01	0,01	-	-
Феноксизтанол	1,00	1,00	1,00	-	-
Касторовое масло	2,00	2,00	2,00	-	-
Изопропилмирилат	2,00	2,00	2,00	-	-
Соевое масло	5,00	5,00	5,00	-	-
Brij S721	1,66	1,66	1,66	-	-
Brij S2	2,34	2,34	2,34	-	-
Polowax	5,85	5,85	5,85	-	-
Триглицериды средней цепи	-	-	-	10,00	20,27
Глицерил моностеарат (GMS II)	-	-	-	5,00	5,00
Белый мягкий парафин	-	-	-	51,37	51,75
Novata BC PH	-	-	-	20,00	20,00
Общее кол-во	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Насыщенное свободное основание руксолитиниба, растворимость (% масс.)	1,800	3,419	3,419	3,856	0,002**
Нагрузка свободного основания руксолитиниба в предполагаемом составе (% масс.)	1,169	2,220	2,220	0,401	1,500
Тип состава	O/W крем			Маслянистая мазь	Маслянистая мазь (суспензия)

* Резервный состав. ** На основе растворимости в триглицеридах средней цепи

Кажущееся значение pH

Кажущееся значение pH изготовленных составов оценивали в момент времени $t=0$ и в последующие моменты времени после хранения при 25 и 40 °C. Полученные результаты представлены в **Таблице 44**.

В момент времени $t=0$ кажущееся значение pH составов находилось в диапазоне 3,95-10,75, причем соответствующие составы плацебо имели кажущееся значение pH на 0,67-5,39 единиц выше, чем активные составы, что было ожидаемо, учитывая добавление троламина в составы плацебо, в отсутствие руксолитиниба фосфата. Следует отметить, что кажущееся значение pH активного состава SU0002 было трудно измерить, поскольку состав представлял собой суспензию, и измерение было достигнуто только в момент времени $t=4$ недели при 40 °C.

Самое низкое кажущееся значение pH наблюдалось в активных составах Раствора 1, EG09 и CR10 2,93% (3,95, 4,51 и 4,54 кажущееся значение pH соответственно), которые содержали нулевой или низкий уровень (1% масс.) троламина, и, как и ожидалось, уровень троламина повышался в растворах (2,47 и 5% масс. троламина в растворе 2 и 3 соответственно), соответственно увеличивалось кажущееся значение pH.

После $t=2$ и 4 недель хранения при 25 и 40°C не было явного изменения кажущегося значения pH ни для одного из оцениваемых составов (составы имели кажущееся значение pH в пределах 0,48 от момента времени $t=0$).

Таблица 44: Кажущееся значение pH составов в момент времени $t=0$ и в последующие моменты времени после хранения при 25 и 40 °C.

Состав	Кажущееся значение pH				
	t=0	2 недели		4 недели	
		25 °C	40 °C	25 °C	40 °C
Раствор 1 АСТ	3,95	3,86	3,81	3,91	3,85

Раствор 1 PBO	7,93	8,41	7,91	8,14	7,67
Раствор 2 АСТ	5,08	5,14	5,01	5,09	5,07
Раствор 2 PBO	10,47	10,37	10,19	10,33	10,24
Раствор 3 АСТ	7,20	7,07	7,15	7,19	7,18
Раствор 3 PBO	10,75	10,63	10,49	10,62	10,57
SU0002 АСТ	н.п.*	н.п.*	н.п.*	н.п.*	6,54**
SU0002 PBO	9,00	8,53	9,11	8,65	8,81
0004 АСТ	8,26	8,26	8,09	8,21	8,32
0004 PBO	8,93	8,91	8,79	8,71	8,85
CR06 АСТ	8,24	8,19	8,16	8,19	8,21
CR06 PBO	9,66	9,59	9,44	9,53	9,36
EG09 АСТ	4,51	4,51	4,44	4,59	4,51
EG09 PBO	9,19	9,11	9,10	9,34	8,94
AG17 АСТ	6,28	6,25	6,24	6,21	6,30
AG17 PBO	9,72	9,59	9,51	9,59	9,53
CR10 1,47% масс. АСТ	7,33	7,30	7,23	7,53	7,36
CR10 2,93% масс. АСТ	4,54	4,50	4,54	4,56	4,55
CR10 PBO	9,46	9,34	9,31	9,44	9,20

Разнообразные модификации заявленного предмета изобретения, в дополнение к описанным в данном документе, будут очевидны для специалистов в данной области техники из вышеизложенного описания. Подразумевается, что такие модификации также входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, цитируемая в данном документе, включая все патенты, патентные заявки и публикации, полностью включена в данное описание посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Состав для местного применения для лечения кожного заболевания, содержащий ингибитор JAK 1/2, которым является руксолитиниб, или его фармацевтически приемлемая соль, и органический аминный рН-регулирующий агент.

2. Состав по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что органический аминный рН-регулирующий агент представляет собой третичный амин или алканолламин.

3. Состав по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что ингибитор JAK1/2 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой фосфат руксолитиниба.

4. Состав по п. 1, отличающийся тем, что содержит от около 0,05% до около 3,0% или от около 0,05% до около 1,5% масс. руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли в расчете на свободное основание.

5. Состав по п. 4, отличающийся тем, что содержит около 0,05%, около 0,06%, около 0,07%, около 0,08%, около 0,09%, около 0,1%, около 0,15%, около 0,2%, около 0,25%, около 0,3%, около 0,35%, около 0,4%, около 0,45%, около 0,5%, около 0,55%, около 0,6%, около 0,65%, около 0,7%, около 0,75%, около 0,8%, около 0,85%, около 0,9%, около 0,95%, около 1,0%, около 1,05%, около 1,1%, около 1,15%, около 1,2%, около 1,25%, около 1,3%, около 1,35%, около 1,4%, около 1,45%, около 1,5%, около 1,55%, около 1,6%, около 1,65%, около 1,7%, около 1,75%, около 1,8%, около 1,85%, около 1,9%, около 1,95%, около 2,0%, около 2,5% или около 3,0% по массе состава в расчете на свободное основание руксолитиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

6. Состав по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что находится в форме, выбранной из крема, лосьона, пены или пенящегося состава, спрея с помпой, водного геля, неводного геля и эмульгированного геля.

7. Состав по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что представляет собой водный состав.

8. Состав по любому из пп. 1-7, дополнительно содержащий один или большее количество из следующих компонентов: вода, масляный компонент, эмульгатор или стабилизатор, а также растворитель.

9. Состав по п. 7, отличающийся тем, что вода присутствует в количестве от около 5% до около 90%, от около 10% до около 90%, от около 10% до около 80%, от около 10% до около 70%, от около 10% до около 60%, от около 10% до около 50%, от около 20% до около 70%, от около 20% до около 60%, от около 30% до около 60%, или от около 20% до около 50% по массе состава.

10. Состав по п. 8 или 9, отличающийся тем, что масляный компонент присутствует в количестве от около 5% до около 90%, от около 5% до около 80%, от около 5% до около 70%, от около 5% до около 60%, от около 5% до около 50% или от около 5% до около 40% по массе состава.

11. Состав по п. 10, отличающийся тем, что масляный компонент содержит эмульгатор или стабилизатор, или эмульгатор или смачивающий агент.

12. Состав по п. 11, отличающийся тем, что эмульгатор или стабилизатор, или

эмульгатор или смачивающий агент присутствует в количестве от около 1% до около 40%, от около 1% до около 30%, от около 1% до около 20%, от около 5% до около 40% или от около 5% до около 25% по массе состава.

13. Состав по любому из пп. 8-12, отличающийся тем, что растворитель присутствует в количестве от около 1% до около 70%, от около 1% до около 60%, от около 1% до около 50%, от около 1% до около 40%, от около 1% до около 30%, от около 1% до около 20%, от около 10% до около 70%, от около 10% до около 60%, от около 10% до около 50%, от около 10% до около 40% от около 10% до около 40%, от около 10% до около 30%, от около 1% до около 20%, от около 5% до около 20%, от около 2% до около 30%, от около 5% до около 30%, от около 5% до около 25%, от около 5% до около 20% или от около 10% до около 20% по массе фармацевтического состава.

14. Состав по любому из пп. 1-8, дополнительно содержащий один или большее количество стабилизирующих агентов и антиоксидантов.

15. Состав по любому из пп. 1-14, отличающийся тем, что имеет рН от около 4,0 до около 8,0, от около 4,0 до около 7,0, от около 4,0 до около 6,0, от около 5,0 до около 8,0, от около 5,5 до около 7,5, от около 5,5 до около 7,0, от около 5,5 до около 6,5, от около 5,0 до около 6,0, а также около 5,5.

16. Состав по любому из пп. 1-15, отличающийся тем, что аминный рН-регулирующий агент независимо выбран из троламина, триса, этаноламина, диэтанолламина, аммиака, диизопропаноламина, 1-амино-2-пропанола, 2-амино-2-этил-1,3-пропандиола, 2-амино-2-метил-1-пропанола, диизопропиламина, имидазола и пиридина.

17. Состав по п. 16, отличающийся тем, что аминный рН-регулирующий агент представляет собой троламин.

18. Состав по любому из пп. 1-17, дополнительно содержащий один или большее количество из следующих агентов: рН-регулирующие агенты, хелатирующие агенты, консерванты, сорастворители, усилители проникновения, увлажнители, загустители, гелеобразователи, агенты для повышения вязкости, поверхностно-активные вещества, пропелленты, ароматизаторы, красители и любой их комбинации.

19. Состав по любому из пп. 1-18, отличающийся тем, что органический аминный рН-регулирующий агент представляет собой троламин и дополнительно содержит транскутол Р и глицерин.

20. Состав по любому из пп. 1-18, отличающийся тем, что органический аминный рН-регулирующий агент представляет собой троламин и дополнительно содержит этанол и воду.

21. Состав по любому из пп. 1-20, отличающийся тем, что форма представляет собой крем.

22. Состав по п. 21, отличающийся тем, что крем представляет собой эмульсию масло-в-воде.

23. Состав по п. 21 или п. 22, отличающийся тем, что крем содержит воду и масляный компонент.

24. Состав по любому из пп. 21-23, отличающийся тем, что крем содержит воду, растворитель и масляный компонент.

25. Состав по п. 24, отличающийся тем, что масляный компонент содержит эмульгатор или смачивающий агент.

26. Состав по любому из пп. 21-25, отличающийся тем, что масляный компонент содержит один или большее количество стабилизирующих агентов.

27. Состав по любому из пп. 1-20, отличающийся тем, что форма представляет собой лосьон.

28. Состав по п. 27, отличающийся тем, что состав лосьона представляет собой эмульсию масло-в-воде.

29. Состав по п. 27 или 28, отличающийся тем, что состав лосьона содержит воду и масляный компонент.

30. Состав по любому из пп. 27-29, отличающийся тем, что состав лосьона содержит воду, растворитель и масляный компонент.

31. Состав по п. 30, отличающийся тем, что масляный компонент содержит эмульгатор или смачивающий агент.

32. Состав по любому из пп. 27-31, отличающийся тем, что масляный компонент содержит один или большее количество стабилизирующих агентов.

33. Состав по любому из пп. 1-20, отличающийся тем, что форма представляет собой пену или пенящийся состав.

34. Состав по п. 33, отличающийся тем, что пена содержит основной компонент и пропеллент.

35. Состав по п. 33 или п. 34, отличающийся тем, что основной компонент представляет собой эмульсию масло-в-воде.

36. Состав по любому из пп. 33-35, отличающийся тем, что пропеллент содержит один или большее количество гидрофторуглеродов (HFC) или гидрофторолефинов (HFO).

37. Состав по любому из пп. 1-20, отличающийся тем, что форма представляет собой спрей.

38. Состав по п. 37, отличающийся тем, что спрей содержит водный состав спрея.

39. Состав по п. 37 или п. 38, отличающийся тем, что состав спрея содержит воду, растворитель и летучее вспомогательное вещество.

40. Состав по любому из пп. 37-39, отличающийся тем, что состав спрея содержит воду, растворитель, летучее вспомогательное вещество и пленкообразующий компонент.

41. Состав по любому из пп. 1-20, отличающийся тем, что форма представляет собой водный гель.

42. Состав по п. 41, отличающийся тем, что водный гель содержит воду, растворитель, стабилизатор и гелеобразующий агент.

43. Состав по п. 41 или п. 42, отличающийся тем, что состав водного геля содержит воду, растворитель, стабилизатор, гелеобразующий агент и консервант.

44. Состав по п. 41 или п. 42, отличающийся тем, что состав водного геля содержит

воду, растворитель, стабилизатор, гелеобразующий агент, консервант и хелатирующий агент.

45. Состав по любому из пп. 1-20, отличающийся тем, что форма представляет собой состав неводного геля.

46. Состав по п. 45, отличающийся тем, что состав неводного геля содержит растворитель.

47. Состав по п. 45, отличающийся тем, что состав неводного геля содержит растворитель и летучее вспомогательное вещество.

48. Состав по п. 45, отличающийся тем, что состав неводного геля содержит растворитель, летучее вспомогательное вещество и консервант.

49. Состав по п. 45, отличающийся тем, что состав неводного геля содержит растворитель, летучее вспомогательное вещество, консервант и гелеобразующий компонент.

50. Состав по любому из пп. 1-20, отличающийся тем, что форма представляет собой состав эмульгированного геля.

51. Состав по п. 50, отличающийся тем, что состав эмульгированного геля содержит воду, растворитель и масляный компонент.

52. Состав по п. 51, отличающийся тем, что масляный компонент содержит эмульгатор.

53. Состав по п. 50, отличающийся тем, что состав эмульгированного геля содержит воду, растворитель, масляный компонент, эмульгатор и хелатирующий агент.

54. Состав по п. 50, отличающийся тем, что состав эмульгированного геля содержит воду, растворитель, масляный компонент, эмульгатор, хелатирующий агент и консервант.

55. Способ лечения кожного заболевания у пациента, нуждающегося в этом, включающий местное применение на пораженном участке пациента состава для местного применения, содержащего ингибитор JAK 1/2, которым является руксолитиниб, или его фармацевтически приемлемая соль, и органический аминный pH-регулирующий агент.

56. Способ по п. 55, отличающийся тем, что ингибитор JAK1/2 или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой фосфат руксолитиниба.

57. Способ по п. 55 или п. 56, отличающийся тем, что кожное заболевание представляет собой аутоиммунное или воспалительное кожное заболевание.

58. Способ по любому из пп. 55-57, отличающийся тем, что кожное заболевание представляет собой ассоциированное с Th1 или Th17 кожное заболевание.

59. Способ по любому из пп. 55--57, отличающийся тем, что кожное заболевание опосредовано интерлейкином 22 (IL-22), хемокином 10 с мотивом C-X-C (CXCL10), матриксной металлопептидазой 12 (MMP12) или их комбинацией.

60. Способ по п. 54, отличающийся тем, что кожное заболевание опосредовано Defb4, S100a12 или Serpinb4.

61. Способ по любому из пп. 55-57, отличающийся тем, что кожное заболевание

опосредовано филаггрином/FLG, лорицином/LOR, IL-31, TSLP, CAMP, CCL17, CCL22, DefB4a, интерфероном-гамма, IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-33, IL-4 или TNFSF18.

62. Способ по любому из пп. 55-57, отличающийся тем, что кожное заболевание выбрано из псориаза, атопического дерматита, алопеции, витилиго, синдрома Рейтера, красного волосистого питириаза, простого буллезного эпидермолиза, ладонно-подошвенной кератодермии, врожденной пахионихии, множественной стеатоцистомы, кожного красного плоского лишая, кожной Т-клеточной лимфомы, гнойного гидраденита, контактного дерматита и ихтиоза.

63. Способ по любому из пп. 55-57, отличающийся тем, что кожное заболевание представляет собой розацеа, псориазический артрит, кожный фиброз, кольцевидную склеродермию, невус Шпиц, дерматофитоз или обыкновенные угри.

64. Способ по любому из пп. 55-57, отличающийся тем, что между ингибитором JAK1/2 или его фармацевтически приемлемой солью и аминным pH-регулирующим агентом возникает синергетический эффект.

65. Способ по любому из пп. 55-64, отличающийся тем, что состав вводят по меньшей мере один раз в день.

66. Способ по любому из пп. 55-64, отличающийся тем, что состав вводят по меньшей мере два раза в день.

67. Способ по любому из пп. 55-66, отличающийся тем, что состав для местного применения находится в форме, выбранной из крема, лосьона, пены или пенящегося состава, спрея с помпой, водного геля, неводного геля и эмульгированного геля.

68. Способ по любому из пп. 55-, отличающийся тем, что состав имеет pH от около 4,0 до около 8,0, от около 4,0 до около 7,0, от около 4,0 до около 6,0, от около 5,0 до около 8,0, от около 5,5 до около 7,5, от около 5,5 до около 7,0, от около 5,5 до около 6,5, от около 5,0 до около 6,0, а также около 5,5.

69. Способ по любому из пп. 55-68, отличающийся тем, что органический аминный pH-регулирующий агент представляет собой третичный амин или алканоламин.

70. Способ по любому из пп. 55-68, отличающийся тем, что аминный pH-регулирующий агент независимо выбран из троламина, триса, этаноламина, диэтанламина, аммиака, диизопропаноламина, 1-амино-2-пропанола, 2-амино-2-этил-1,3-пропандиола, 2-амино-2-метил-1-пропанола, диизопропиламина, имидазола и пиридина.

71. Способ по п. 69, отличающийся тем, что аминный pH-регулирующий агент представляет собой троламин.

72. Способ по любому из пп. 55-71, отличающийся тем, что состав содержит один или большее количество из следующих компонентов: вода, масляный компонент, эмульгатор или стабилизатор, а также растворитель.

73. Способ по п. 72, отличающийся тем, что вода составляет от около 5% до около 90%, от около 10% до около 90%, от около 10% до около 80%, от около 10% до около 70%, от около 10% до около 60%, от около 10% до около 50%, от около 20% до около 70%, от около 20% до около 60%, от около 30% до около 60%, или от около 20% до около

50% по массе состава.

74. Способ по п. 72 или 73, отличающийся тем, что масляный компонент составляет от около 5% до около 90%, от около 5% до около 80%, от около 5% до около 70%, от около 5% до около 60%, от около 5% до около 50% или от около 5% до около 40% по массе фармацевтического состава.

75. Способ по любому из пп. 72-74, отличающийся тем, что масляный компонент содержит эмульгатор или стабилизатор, или эмульгатор или смачивающий агент.

76. Способ по п. 75, отличающийся тем, что эмульгатор или стабилизатор составляет от около 1% до около 40%, от около 1% до около 30%, от около 1% до около 20%, от около 5% до около 40% или от около 5% до около 25% по массе состава.

77. Способ по любому из пп. 72-76, отличающийся тем, что растворитель присутствует в количестве от около 1% до около 70%, от около 1% до около 60%, от около 1% до около 50%, от около 1% до около 40%, от около 1% до около 30%, от около 1% до около 20%, от около 10% до около 70%, от около 10% до около 60%, от около 10% до около 50%, от около 10% до около 40% от около 10% до около 40%, от около 10% до около 30%, от около 1% до около 20%, от около 5% до около 20%, от около 2% до около 30%, от около 5% до около 30%, от около 5% до около 25%, от около 5% до около 20% или от около 10% до около 20% по массе фармацевтического состава.

78. Способ по любому из пп. 72-77, дополнительно содержащий один или большее количество стабилизирующих агентов и антиоксидантов.

79. Способ по любому из пп. 72-78, дополнительно содержащий один или большее количество из следующих агентов: рН-регулирующие агенты, хелатирующие агенты, консерванты, соразтворители, усилители проникновения, увлажнители, загустители, гелеобразователи, агенты для повышения вязкости, поверхностно-активные вещества, пропелленты, ароматизаторы, красители или любая их комбинация или смесь.

80. Способ по любому из пп. 55-79, отличающийся тем, что органический аминный рН-регулирующий агент представляет собой троламин и дополнительно содержит транскутол Р и глицерин.

81. Способ по любому из пп. 55-79, отличающийся тем, что органический аминный рН-регулирующий агент представляет собой троламин и дополнительно содержит этанол и воду.

82. Состав по любому из пп. 55-81, отличающийся тем, что форма представляет собой крем.

83. Состав по п. 82, отличающийся тем, что крем представляет собой эмульсию масло-в-воде.

84. Состав по п. 82 или п. 83, отличающийся тем, что крем содержит воду и масляный компонент.

85. Состав по любому из пп. 82-84, отличающийся тем, что крем содержит воду, растворитель и масляный компонент.

86. Состав по п. 85, отличающийся тем, что масляный компонент содержит

эмульгатор или смачивающий агент.

87. Состав по любому из пп. 82-86, отличающийся тем, что масляный компонент содержит один или большее количество стабилизирующих агентов.

88. Состав по любому из пп. 55-81, отличающийся тем, что форма представляет собой лосьон.

89. Состав по п. 88, отличающийся тем, что состав лосьона представляет собой эмульсию масло-в-воде.

90. Состав по п. 88 или 89, отличающийся тем, что состав лосьона содержит воду и масляный компонент.

91. Состав по любому из пп. 55-90, отличающийся тем, что состав лосьона содержит воду, растворитель и масляный компонент.

92. Состав по п. 91, отличающийся тем, что масляный компонент содержит эмульгатор или смачивающий агент.

93. Состав по любому из пп. 88-93, отличающийся тем, что масляный компонент содержит один или большее количество стабилизирующих агентов.

94. Состав по любому из пп. 55-81, отличающийся тем, что форма представляет собой пену или пенящийся состав.

95. Состав по п. 94, отличающийся тем, что пена содержит основной компонент и пропеллент.

96. Состав по п. 95, отличающийся тем, что основной компонент представляет собой эмульсию масло-в-воде.

97. Состав по п. 96, отличающийся тем, что пропеллент содержит один или большее количество гидрофторуглеродов (HFC) или гидрофторолефинов (HFO).

98. Состав по любому из пп. 55-81, отличающийся тем, что форма представляет собой спрей.

99. Состав по п. 98, отличающийся тем, что спрей содержит водный состав спрея.

100. Состав по п. 98 или п. 99, отличающийся тем, что состав спрея содержит воду, растворитель и летучее вспомогательное вещество.

101. Состав по любому из пп. 98-100, отличающийся тем, что состав спрея содержит воду, растворитель, летучее вспомогательное вещество и пленкообразующий компонент.

102. Состав по любому из пп. 55-81, отличающийся тем, что форма представляет собой водный гель.

103. Состав по п. 102, отличающийся тем, что водный гель содержит воду, растворитель, стабилизатор и гелеобразующий агент.

104. Состав по п. 102 или 103, отличающийся тем, что состав водного геля содержит воду, растворитель, стабилизатор, гелеобразующий агент и консервант.

105. Состав по любому из пп. 102-104, отличающийся тем, что состав водного геля содержит воду, растворитель, стабилизатор, гелеобразующий агент, консервант и хелатирующий агент.

106. Состав по любому из пп. 55-81, отличающийся тем, что форма представляет собой состав неводного геля.

107. Состав по п. 106, отличающийся тем, что состав неводного геля содержит растворитель.

108. Состав по п. 106 или п. 107, отличающийся тем, что состав неводного геля содержит растворитель и летучее вспомогательное вещество.

109. Состав по п. 106 или п. 107, отличающийся тем, что состав неводного геля содержит растворитель, летучее вспомогательное вещество и консервант.

110. Состав по п. 106 или п. 107, отличающийся тем, что состав неводного геля содержит растворитель, летучее вспомогательное вещество, консервант и гелеобразующий компонент.

111. Состав по любому из пп. 55-81, отличающийся тем, что форма представляет собой состав эмульгированного геля.

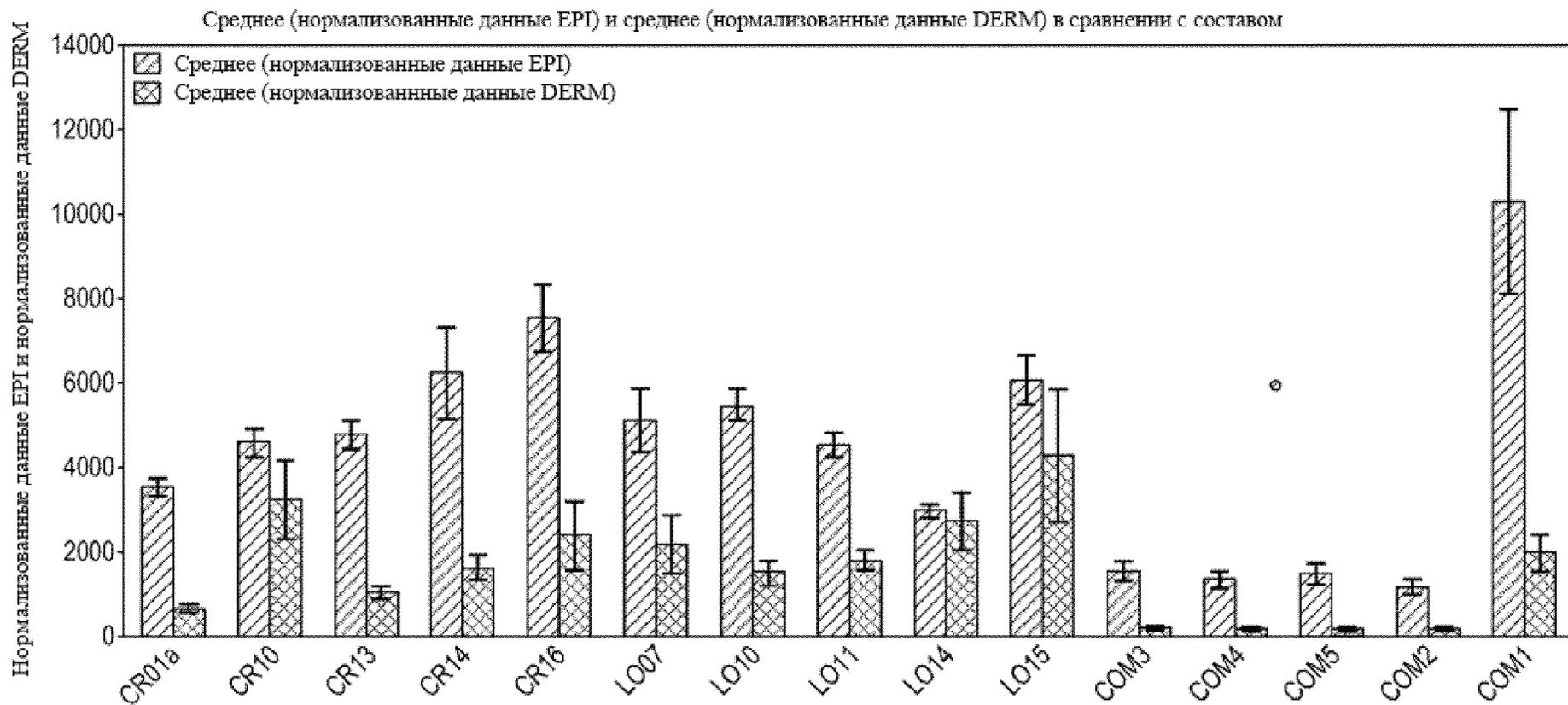
112. Состав по п. 111, отличающийся тем, что состав эмульгированного геля содержит воду, растворитель и масляный компонент.

113. Состав по п. 112, отличающийся тем, что масляный компонент содержит эмульгатор.

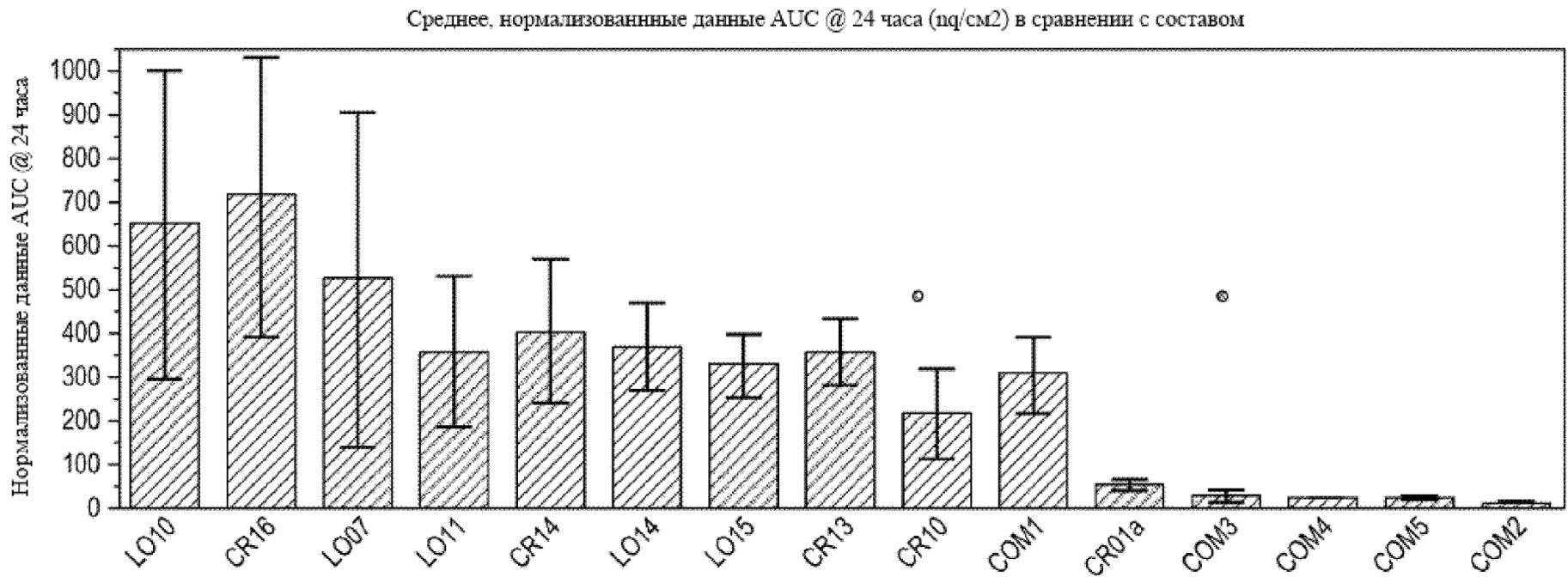
114. Состав по п. 111, отличающийся тем, что состав эмульгированного геля содержит воду, растворитель, масляный компонент, эмульгатор и хелатирующий агент.

115. Состав по п. 111, отличающийся тем, что состав эмульгированного геля содержит воду, растворитель, масляный компонент, эмульгатор, хелатирующий агент и консервант.

По доверенности



ФИГ. 1



ФИГ. 2