



(51) МПК

A61K 31/7048 (2006.01)*A61K 9/00* (2006.01)*A61K 9/107* (2006.01)*A61P 17/10* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005136438/15, 22.04.2004

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
22.04.2004(30) Конвенционный приоритет:
24.04.2003 FR 03 05048

(43) Дата публикации заявки: 27.05.2006

(45) Опубликовано: 27.03.2009 Бюл. № 9

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 5952372 A, 14.09.1999. US 6133310 A, 17.10.2000. US 2002/0035076 A1, 21.03.2002. US 2003/0064940 A1, 03.04.2002. RU 2138268 C1, 27.09.1999. WO 01/28555 A1, 26.04.2001. RU 2181592 C2, 27.04.2002. реферат базы данных PubMed: Rebora A. The management of rosacea Am J Clin Dermatol. 2002; 3(7): 489-96 [on line] PMID: 12180896 [найденно 27.02.2008].

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
24.11.2005(86) Заявка РСТ:
EP 2004/004950 (22.04.2004)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/093886 (04.11.2004)

Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517

(72) Автор(ы):

МАНЕТТА Винсен (US),

УОТКИНС Гэри Р. (US)

(73) Патентообладатель(и):

ГАЛДЕРМА С.А. (СН)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ИВЕРМЕКТИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

(57) Реферат:

Предложено: применение ивермектина для получения фармацевтической композиции для местного нанесения для лечения розовых угрей, фармацевтическая композиция для местного нанесения, предназначенная для человека,

содержащая ивермектин и определенные растворители и воду, а также ее применение в дерматологии. Изобретение отличается высокая стабильность ивермектина в композициях при разных значениях рН и хорошая переносимость для кожи. 3 н. и 21 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 31/7048 (2006.01)*A61K 9/00* (2006.01)*A61K 9/107* (2006.01)*A61P 17/10* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005136438/15, 22.04.2004**(24) Effective date for property rights: **22.04.2004**(30) Priority:
24.04.2003 FR 03 05048(43) Application published: **27.05.2006**(45) Date of publication: **27.03.2009 Bull. 9**(85) Commencement of national phase: **24.11.2005**(86) PCT application:
EP 2004/004950 (22.04.2004)(87) PCT publication:
WO 2004/093886 (04.11.2004)Mail address:
**129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517**(72) Inventor(s):
**MANETTA Vinsen (US),
UOTKINS Gehri R. (US)**(73) Proprietor(s):
GALDERMA S.A. (CH)(54) **IVERMECTINE APPLICATION FOR TREATMENT OF DERMATOLOGICAL DISORDERS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: it is offered: Ivermectine application for obtaining of a pharmaceutical composition for local application for treatment of pink eels, a pharmaceutical composition for the local drawing, intended for the person,

containing Ivermectine both certain dissolvents and water, and also its application in dermatology.

EFFECT: invention is distinguished by Ivermectine high stability in compositions at different value pH and good acceptability for a skin.

24 cl, 10 ex

Настоящее изобретение относится к применению ивермектина для получения фармацевтической композиции для топического нанесения, предназначенной для лечения розовых угрей. Оно также относится к фармацевтической композиции для топического нанесения, предназначенной для использования человеком, содержащей ивермектин.

5 Ивермектин представляет собой смесь двух соединений, относящихся к классу авермектинов, 5-0-деметил-22,23-дигидроавермектина A_{1a} и 5-0-деметил-22,23-дигидроавермектина A_{1b}. Они также известны под названиями 22,23-дигидроавермектин B_{1a} и 22,23-дигидроавермектин B_{1b}. Ивермектин содержит по меньшей мере 80% 22,23-дигидроавермектина B_{1a} и менее 20% 22,23-дигидроавермектина B_{1b}. Этот активный агент входит в класс авермектинов, группы макроциклических лактонов, продуцируемых бактерией *Streptomyces avermitilis* (Reynolds JEF (Ed) (1993) Martindale. The extra pharmacopoeia. 29th Edition. Pharmaceutical Press, London).

10 В середине 80-х ивермектин был представлен как противопаразитарное лекарственное средство широкого спектра действия для применения в ветеринарии (CAMPBELL, W.C., et al., (1983). Ivermectin: a potent new antiparasitic agent. *Science*, 221, 823-828). Он эффективен против большинства распространенных червей кишечных паразитов (за исключением ленточных червей), большинства клещей и некоторых вшей. Он имеет, в частности, сильное сродство по отношению к глутаматзависимым хлорным каналам, имеющимся в нервных и мышечных клетках беспозвоночных. Его фиксация на этих каналах способствует увеличению проницаемости мембран для ионов хлора, что приводит к гиперполяризации нервной или мышечной клетки. В результате возникает нервно-мышечный паралич, который может повлечь смерть некоторых паразитов. Ивермектин также взаимодействует с другими лигандзависимыми хлорными каналами, такими как каналы, в функционировании которых принимает участие нейромедиатор GABA (гамма-аминомасляная кислота).

25 Более конкретно, ивермектин является антигельминтным препаратом. Уже описано его применение на человеке в лечении онхоцеркоза, вызванного *Onchocerca volvulus*, стронгилоидоза желудочно-кишечного тракта (продукт Stromectol®), клещевой чесотки человека (Meinking TL et al., *N Engl J Med* 1995 Jul 6;333(1):26-30 The treatment of scabies with ivermectin), а также в лечении микрофиляриемии, диагностированной или заподозренной у пациентов, страдающих лимфатическим филяриатозом, вызванным *Wuchereria bancrofti*.

30 В патенте US 6133310 описано топическое применение ивермектина в форме прототипа лосьона, состоящего из смеси ивермектина и воды, а также указывается на возможность прототипа крема, состоящего из смеси ивермектина и эксципиента, такого как пропиленгликоль или лаурилсульфат натрия, однако не описано какой-либо фармацевтической композиции как таковой. Эти смеси сродни экспериментальным препаратам, используемым в рамках первых результатов по доказательству концепции. Действительно, элементы, раскрытые в этом патенте, не предоставляют специалисту никакой информации в отношении реализуемости фармацевтических композиций, содержащих ивермектин, приемлемых в промышленном плане, в частности, имеющих хорошую косметичность и достаточный для фармацевтического продукта промышленного изготовления срок годности (минимум 2 года).

45 Несмотря на то, что все эти применения на человеке ограничиваются пероральным введением или использованием экспериментальных препаратов, заявитель разработал фармацевтическую композицию для топического нанесения, предназначенную для лечения человека, содержащую ивермектин. Кроме того, заявитель неожиданно установил, что композиция по изобретению обладает очень высокой стабильностью, в частности, при различных значениях pH и хорошей переносимостью для кожи. Действительно, оказалось, что она особенно подходит для лечения дерматологических расстройств и, в частности, для лечения розовых угрей.

50 Объектом настоящего изобретения также является применение ивермектина для получения фармацевтической композиции для топического нанесения, предназначенной

для лечения розовых угрей, фармацевтические композиции для топического нанесения, предназначенные для использования человеком, содержащие ивермектин, и применение этих фармацевтических композиций для топического нанесения для лечения розовых угрей.

5 Ивермектин по изобретению содержит по меньшей мере 80% 22,23-дигидроавермектина В_{1а} и менее 20% 22,23-дигидроавермектина В_{1б}.

Фармацевтическая композиция, используемая согласно изобретению, предназначена для лечения кожи и может иметь жидкую, пастообразную или твердую форму, в частности форму мазей, кремов, молочка, помад, порошков, пропитанных тампонов, «мыл без мыла»
10 (syndets), пропитанных салфеток, растворов, гелей, спреев, пен, суспензий, лосьонов, карандашей, шампуней или моющих основ. Она также может иметь форму суспензий микросфер или наносфер, или липидных или полимерных везикул, или полимерных пластырей и гидрогелей, обеспечивающих контролируемое высвобождение. Эта композиция для топического нанесения может находиться в безводной форме, в водной
15 форме или в форме эмульсии.

В предпочтительном варианте изобретения фармацевтическая композиция по изобретению находится в форме эмульсии типа крема или лосьона, геля или раствора.

Более предпочтительно, композиция по изобретению находится в форме эмульсии.

Традиционные эмульсии, такие как описаны в уровне техники, представляют собой
20 нестабильные квазигомогенные системы из двух несмешивающихся жидкостей, одна из которых диспергирована в другой в форме мелких капелек (мицелл). Эту дисперсию стабилизируют за счет действия поверхностно-активных эмульгирующих веществ, которые модифицируют структуру и соотношение сил на уровне межфазной поверхности и, таким образом, увеличивают стабильность дисперсии, снижая энергию межфазового натяжения.

25 Поверхностно-активные эмульгаторы являются амфифильными соединениями, которые имеют гидрофобную часть, обладающую сродством к маслу, и гидрофильную часть, обладающую сродством к воде, что создает, таким образом, связь между двумя фазами. Ионные или неионные эмульгаторы стабилизируют, таким образом, эмульсии масло/вода, адсорбируясь на границе раздела фаз и формируя жидкокристаллические ламеллярные
30 слои.

Эмульгирующая способность неионных ПАВ тесно связана с полярностью молекулы. Эта полярность определяется через ГЛБ (гидрофильно/липофильный баланс).

Традиционные эмульсии обычно стабилизируют при помощи смеси ПАВ, ГЛБ которых может в достаточной степени различаться, но их пропорция в смеси соответствует ГЛБ,
35 требуемому для жирной фазы, которую необходимо эмульгировать.

Композиция по изобретению содержит ингредиенты этого типа.

Композиция по изобретению является стабильной эмульсией в том отношении, что она обладает высокой физической и химической стабильностью во времени, даже при
40 температуре, превышающей комнатную (например, 45-55°C), как показывают приведенные ниже примеры.

Ивермектин в составе композиции по изобретению также неожиданно демонстрирует хорошую химическую стабильность в случае изменения pH.

Композиция по изобретению предпочтительно представляет собой эмульсию, которая
содержит:

- 45
- a) масляную фазу, содержащую жиры;
 - b) по меньшей мере один поверхностно-активный эмульгатор;
 - c) ивермектин;
 - d) один или несколько растворителей и/или пропенетрантов действующего начала;
 - e) и воду.

50 Более предпочтительно, композиция по изобретению представляет собой эмульсию, которая содержит:

- a) масляную фазу, содержащую жиры;
- b) по меньшей мере один поверхностно-активный эмульгатор;

- с) ивермектин;
- d) один или несколько растворителей и/или пропенетрантов действующего начала;
- e) один или несколько желирующих агентов;
- f) и воду.

5 Масляная фаза композиции по изобретению может включать, например, растительные, минеральные, животные или синтетические масла, силиконовые масла, спирты Guerbet'a или другие жиры и их смеси.

В качестве примера минерального масла можно назвать, например, парафиновые масла различной вязкости, такие как Primol 352, Marcol 82, Marcol 152, выпускаемые
10 компанией Esso.

В качестве растительного масла можно назвать масло сладкого миндаля, пальмовое масло, соевое масло, кунжутное масло, подсолнечное масло.

В качестве животного масла можно назвать ланолин, сквален, рыбий жир, норковый жир.

В качестве синтетического масла можно назвать сложные эфиры, такие как цетеарил
15 изонаноат, выпускаемый, в частности, под названием Cetiol SN компанией Cognis France, диизопропиладипат, такой как продукт, выпускаемый под названием Ceraphyl 230 компанией ISF, изопропилпальмитат, такой как продукт, выпускаемый под названием Crodamol IPP компанией Croda, триглицерид каприловой/каприновой кислоты, такой как Miglyol 812, выпускаемый компанией Huls/Lambert Rivière.

20 В качестве силиконового масла можно назвать диметикон, такой как продукт, выпускаемый под названием Dow Corning 200 fluid, циклометикон, такой как продукт, выпускаемый под названием Dow Corning 244 fluid компанией Dow Corning, или продукт, выпускаемый под названием Mirasil CM5 компанией SACI-CFPA.

В качестве других жиров можно назвать жирные кислоты, такие как стеариновая
25 кислота, жирные спирты, такие как стеариловый спирт, цетостеариловый спирт и цетиловый спирт или их производные, воски, такие как пчелиный воск, карнаубский воск, канделлильский воск, а также камеди, в частности силиконовые камеди.

Ингредиенты масляной фазы могут быть выбраны произвольно специалистом таким образом, чтобы получить композицию с желаемыми свойствами, например, в отношении
30 консистенции или текстуры.

Предпочтительно, масляная фаза композиции по изобретению включает синтетическое масло и/или силиконовое масло; в качестве синтетического масла предпочтителен изопропилпальмитат, такой как продукт, выпускаемый под названием Crodamol IPP
35 компанией Croda, или изопропилмиристат, такой как продукт, выпускаемый под названием Crodamol IPM компанией Croda; в качестве силиконового масла предпочтителен диметикон.

Масляная фаза эмульсии по изобретению может находиться в количестве от 3 до 50 мас.% по отношению к общей массе композиции, предпочтительно от 6 до 20 мас.%.

Композиции по изобретению содержат поверхностно-активные эмульгаторы. Из этих соединений можно назвать в качестве примера глицерил/ПЭГ100 стеарат, выпускаемый
40 под названием Arlancel 165FL компанией UNIQEMA или под названием Simulsol 165 компанией SEPPIC, сложные эфиры полиоксиэтиленированных жирных кислот, такие как Arlatone 983 компании UNIQEMA или полиоксиэтиленированный (2) стеариловый спирт, выпускаемый под названием Brij72, в сочетании с полиэтиленированным (21) стеариловым спиртом, выпускаемым под названием Brij721 компанией UNIQEMA, сложные эфиры сорбитана, такие как олеат сорбитана, выпускаемый под названием Arlancel 80 компанией ICI или выпускаемый под названием Crill 4 компанией Croda, сесквиолеат сорбитана, выпускаемый под названием Arlancel 83 компанией ICI или выпускаемый под названием Montane 83 компанией SEPPIC, или изостеарат сорбитана; эфиры жирных спиртов.

Композиция по изобретению предпочтительно содержит до 15 мас.% подходящего
50 поверхностно-активного эмульгатора, предпочтительно от 2 до 12 мас.%, более предпочтительно от 2 до 6 мас.% по отношению к общей массе композиции.

Композиция по изобретению содержит от 0,001 до 10 мас.% ивермектина по отношению к общей массе композиции. Предпочтительно, композиция по изобретению содержит от 0,1

до 5 мас.% ивермектина по отношению к общей массе композиции.

В качестве примера растворителя и/или пропенетранта действующего начала для ивермектина можно назвать, предпочтительно, пропиленгликоль, спирты типа этанола, изопропанола, бутанола, N-метил-2-пирролидона или ДМСО, полисорбат 80,

5 феноксизэтанол и их смеси.

Приведенная ниже таблица иллюстрирует растворимость ивермектина в различных растворителях.

Растворители	Максимальный % растворимости ивермектина в данном растворителе (мас./мас.)
Триацетин	7,22
Пропиленгликоль	21,83
N-метил-2-пирролидон	58,13
Пропиленгликоль/олеиновый спирт (4 части/2 части)	27,31

Композиция по изобретению содержит от 0,1 до 20%, предпочтительно от 1 до 10% растворителя и/или пропенетранта действующего начала для ивермектина.

15 Композиция по изобретению также может содержать желирующие соединения для желирования водной фазы в количестве от 0,01 до 5 мас.% по отношению к общей массе композиции. Среди желирующих агентов, которые могут быть использованы в композиции по изобретению, можно назвать карбоксивиниловые полимеры (карбомеры) и, в качестве неограничивающих примеров карбомеров, Carbopol 981, Carbopol ETD 2020, Carbopol 980,

20 Carbopol Ultrez 10 NF, Pemulen TR1, выпускаемые компанией NOVEON.
В качестве желирующих агентов для желирования водной фазы можно также назвать производные целлюлозы, такие как, например, гидроксипропилметилцеллюлоза или гидроксипропилцеллюлоза; ксантановые камеди, силикаты алюминия/магния, такие как Veegum K или Veegum Ultra, выпускаемые компанией Vanderbilt, гуаровые и им подобные смолы, полиакриламиды, такие как смесь полиакриламид/изопарафин C13-14/лаурет-7, например, смесь, выпускаемая компанией SEPPIC под названием Sepigel 305, или акриламидная смесь, 40% дисперсия сополимера AMPS/изогексадекан под названием Simulgel 600PНА, или семейство модифицированных крахмалов, таких как Structure Solanase, выпускаемый компанией National Starch, или их смеси.

30 Композиция по изобретению, предпочтительно, содержит от 0,01 до 5%, предпочтительно от 0,1 до 3% желирующего агента.

В качестве желирующего агента по изобретению, предпочтительно, используют карбомеры, более предпочтительно Pemulen TR1, или силикаты алюминия/магния, такие как Veegum K.

35 Композиция по изобретению также содержит воду в количестве от 30 до 95 мас.%, предпочтительно от 60 до 80 мас.% по отношению к общей массе композиции. Вода, используемая в композиции по изобретению, предпочтительно, представляет собой очищенную воду.

40 Фармацевтическая композиция по изобретению может дополнительно содержать инертные добавки (или комбинации этих добавок), такие как:

- агенты, улучшающие вкус;
- консерванты;
- стабилизаторы;
- регуляторы влажности;
- 45 - регуляторы pH;
- модификаторы осмотического давления;
- фильтры УФ-А и УФ-В;
- и антиоксиданты.

50 Разумеется, специалист должен выбирать эти возможно добавляемые в композицию соединения таким образом, чтобы внутренне присущие настоящему изобретению выгодные свойства не были ухудшены или существенно ухудшены в результате этого возможного добавления.

Эти добавки могут присутствовать в композиции в количестве от 0,001 до 20 мас.% по

отношению к общей массе композиции.

Композиция по изобретению предпочтительно представляет собой эмульсию, содержащую:

- а) от 6 до 20% масляной фазы;
- 5 б) от 2 до 12% поверхностно-активного эмульгатора;
- с) от 0,1 до 5% ивермектина;
- д) от 0,1 до 20% растворителя;
- е) от 0,01 до 5% желирующих агентов;
- ф) и воду.

10 Предпочтительно, рН составляет от 6,0 до 6,5. Проверка нативного рН смеси и его корректировка, в случае необходимости, при помощи раствора нейтрализатора, а также введение возможных добавок могут быть осуществлены, в зависимости от их химической природы, в ходе одной из стадий способа получения, описанного выше.

15 Примеры композиций, которые могут быть использованы согласно изобретению, приведены в примерах 1-6.

Объектом настоящего изобретения также является композиция для топического нанесения, предназначенная для использования человеком, отличающаяся тем, что она представляет собой эмульсию, содержащую:

- а) масляную фазу, содержащую жиры;
- 20 б) по меньшей мере один поверхностно-активный эмульгатор;
- с) ивермектин;
- д) один или несколько растворителей и/или пропенетрантов действующего начала;
- е) и воду.

В частности, эта композиция может содержать:

- 25 а) масляную фазу, содержащую жиры;
- б) по меньшей мере один поверхностно-активный эмульгатор;
- с) ивермектин;
- д) один или несколько растворителей и/или пропенетрантов действующего начала;
- е) один или несколько желирующих агентов;
- 30 ф) и воду.

Предпочтительно, композиция содержит:

- а) от 6 до 20% масляной фазы;
- б) от 2 до 12% поверхностно-активного эмульгатора;
- с) от 0,1 до 5% ивермектина;
- 35 д) от 0,1 до 20% растворителя;
- е) от 0,01 до 5% желирующих агентов;
- ф) и воду.

Ингредиенты являются такими, как определено выше.

Примеры композиций 1-6 являются примерами композиций по изобретению.

40 Объектом изобретения также является применение композиции по изобретению для получения фармацевтического препарата, предназначенного для лечения дерматологических расстройств.

Применение ивермектина для получения фармацевтической композиции для топического нанесения для использования человеком согласно изобретению, в частности, 45 предназначено для лечения розовых угрей, обыкновенных угрей, себорейного дерматита, периорального дерматита, акнеподобных высыпаний, переходного акантолитического дерматита и некротических милиарных угрей.

Применение ивермектина для получения фармацевтической композиции для топического нанесения для использования человеком согласно изобретению 50 предназначено, в особенности, для лечения розовых угрей.

Ниже приводятся, в качестве иллюстрации и без какого-либо ограничительного характера, различные составы композиций, содержащих ивермектин, а также результаты в отношении стабильности и переносимости, полученные для композиций по изобретению.

ПРИМЕР 1. Композиция 1

Примеры 1-4 проводили согласно следующей операционной схеме.

В первый сосуд соответствующего типа навешивают водную фазу, перемешивают при 700 об/мин и нагревают до 65-70°C.

5 Во второй сосуд соответствующего типа навешивают масляную фазу, перемешивают при 425-475 об/мин и нагревают до 70-75°C.

В третий сосуд соответствующего типа навешивают фазу действующего начала и нагревают до 60-65°C.

10 По достижении масляной и водной фазами температуры 70°C обе фазы смешивают при перемешивании при 900 об.мин⁻¹ до полной гомогенности, затем охлаждают.

Температуре эмульсии дают опуститься до 55-60°C, при перемешивании при 600 об.мин⁻¹ добавляют фазу действующего начала. При перемешивании дают температуре опуститься до 30°C.

15 Устанавливают рН 6,0.

Ингредиенты	Мас. % по отношению к общей массе композиции
Ивермектин	1,00
Глицерин	4,0
Силикат алюминия и магния	1,0
Метил-п-гидроксibenзоат	0,2
20 Двунатриевая ЭДТА	0,05
Моногидрат лимонной кислоты	0,05
Изопропилпальмитат	4,0
Глицерил/ПЭГ 100 стеарат	3,0
Самоземульгирующий воск	2,0
Пальмитостеариновая кислота	2,5
25 Стеарет-20	3,0
Сорбитанстеарат	2,0
Диметикон 20	0,5
Пропил-п-гидроксibenзоат	0,1
Пропиленгликоль	4,0
Триацетат глицерина	1,0
30 Феноксietанол	0,5
Гидроксид натрия 10%	нужное количество для рН
Вода	нужное количество до 100

ПРИМЕР 2. Композиция 2

Ингредиенты	Мас. % по отношению к общей массе композиции
Ивермектин	1,00
Глицерин	4,0
Стеарет-2	1,0
Стеарет-21	2,0
Силикат алюминия и магния/диоксид титана/диоксид кремния	1,0
40 Метил-п-гидроксibenзоат	0,2
Пропил-п-гидроксibenзоат	0,1
Двунатриевая ЭДТА	0,05
Моногидрат лимонной кислоты	0,05
Изопропилпальмитат	4,0
Глицерил/ПЭГ 100 стеарат	2,0
45 Самоземульгирующий воск	1,0
Пальмитостеариновая кислота	2,00
Диметикон 200-350 cS	0,5
Пропиленгликоль	4,0
Триацетат глицерина	1,00
Феноксietанол	0,5
50 Гидроксид натрия 10%	Нужное количество для рН
Вода	Нужное количество до 100

ПРИМЕР 3. Композиция 3

Ингредиенты	Мас. % по отношению к общей массе композиции
-------------	----------------------------------------------

	Ивермектин	1,00
	Глицерин	4,0
	Акрилат/С ₁₀₋₃₀ -алкилакрилатный кроссполимер	0,15
	Метил-п-гидроксibenзоат	0,2
5	Двунариевая ЭДТА	0,05
	Моногидрат лимонной кислоты	0,05
	Изопропилмирилат	4,0
	Цетиловый спирт	3,0
	Стеариловый спирт	2,0
	Самозмульгирующий воск	0,8
10	Пальмитостеариновая кислота	0,5
	Стеарет-20	2,0
	Сорбитанпальмитат	1,0
	Диметикон 20	0,5
	Пропил-п-гидроксibenзоат	0,1
	Пропиленгликоль	4,0
15	Триацетат глицерина	1,0
	Феноксизтанол	0,5
	Гидроксид натрия 10%	Нужное количество для pH
	Вода	Нужное количество до 100

ПРИМЕР 4. Композиция 4

Ингредиенты	Мас. % по отношению к общей массе композиции	
Ивермектин	1,00	
Глицерин	4,0	
Силикат алюминия и магния	1,0	
Метил-п-гидроксibenзоат	0,2	
Двунариевая ЭДТА	0,05	
20	Моногидрат лимонной кислоты	0,05
	Изопропилпальмитат	4,0
	Глицерил/ПЭГ 100 стеарат	3,0
	Самозмульгирующий воск	2,0
	Пальмитостеариновая кислота	3,0
	Стеарет-20	3,0
25	Сорбитанпальмитат	2,0
	Диметикон 20	0,5
	Пропил-п-гидроксibenзоат	0,1
	Пропиленгликоль	4,0
	Триацетат глицерина	1,0
	Феноксизтанол	0,5
30	Гидроксид натрия 10%	Нужное количество для pH
	Вода	Нужное количество до 100

ПРИМЕР 5. Композиция 5

Примеры 5 и 6 осуществляют согласно следующей операционной схеме.

- Водная фаза

40 В первом химическом стакане диспергируют акрилат/С₁₀₋₃₀-алкилакрилатный кроссполимер в воде при перемешивании Rayneri при 800 об·мин⁻¹ до получения гомогенного геля. Начинают нагревание до 65-70°C, затем добавляют глицерин и добавки.

- Масляная фаза

45 Во второй химический стакан помещают компоненты масляной фазы и нагревают до 70-75°C, гомогенизируют при перемешивании Rayneri при 400 об·мин⁻¹.

- Фаза действующего начала

50 В третий химический стакан навешивают компоненты фазы действующего начала (растворитель + добавки). Гомогенизируют при приблизительно 500 об·мин⁻¹ и вводят магнитный штырь.

В лодочке для взвешивания отвешивают ивермектин, затем вносят его в химический стакан, содержащий фазу действующего начала.

Этот химический стакан помещают в магнитную мешалку до солюбилизации

ивермектина.

По достижении масляной и водной фазами температуры 70°C обе фазы смешивают при перемешивании Rayneri при 900 об.мин⁻¹ в течение 10 минут.

Эмульсии дают охладиться до 40°C, добавляют фазу действующего начала при перемешивании Rayneri при 800 об.мин⁻¹ в течение 10 минут. Уменьшают температуру при 700 об.мин⁻¹ до 30°C.

Дополняют водой в достаточном количестве и доводят pH до 6,3±0,3.

Ингредиенты	Мас.% по отношению к общей массе композиции
Ивермектин	1,00
Глицерин	4,0
Акрилат-С ₁₀₋₃₀ -алкилакрилатный кроссполимер	0,2
Метил-п-гидроксibenзоат	0,2
Двунариевая ЭДТА	0,05
Моногидрат лимонной кислоты	0,05
Изопропилпальмитат	4,0
Цетиловый спирт	3,5
Стеариловый спирт	2,5
Олеиловый спирт	2,0
Цетеарет-20	3,0
Сорбитанмоностеарат	2,0
Диметикон 200 20 cs	0,5
Пропил-п-гидроксibenзоат	0,1
Пропиленгликоль	2,0
Феноксизтанол	1,0
Гидроксид натрия 10%	Нужное количество для pH
Вода	Нужное количество до 100

ПРИМЕР 6. Композиция 6

Ингредиенты	Мас.% по отношению к общей массе композиции
Ивермектин	1,4
Глицерин	4,0
Акрилат-С ₁₀₋₃₀ -алкилакрилатный кроссполимер	0,2
Метил-п-гидроксibenзоат	0,2
Двунариевая ЭДТА	0,05
Моногидрат лимонной кислоты	0,05
Изопропилпальмитат	4,0
Цетиловый спирт	3,5
Стеариловый спирт	2,5
Олеиловый спирт	2,0
Цетеарет-20	3,0
Сорбитанмоностеарат	2,0
Диметикон 200 20 cs	0,5
Пропил-п-гидроксibenзоат	0,1
Пропиленгликоль	2,0
Феноксизтанол	1,0
Гидроксид натрия 10%	Нужное количество для pH
Вода	Нужное количество до 100

ПРИМЕР 7. Пример стабильности композиций, описанных в примерах 5 и 6

Определение количества действующего начала относительно внешнего эталона с помощью ВЭЖХ

Тестируемая композиция	% ивермектина в композиции в момент времени t (недели)			
	0	4	8	12
Композиция 5	100,2%	99,6%	100,7%	101,3%
Композиция 6	95,6%	97%	97,7%	95,8%

Результаты выражены в % перекрытия по отношению к теоретическому значению и демонстрируют очень высокую химическую стабильность ивермектина в композиции с течением времени.

ПРИМЕР 8. Измерение химической стабильности ивермектина вне зависимости от pH в композиции согласно примеру 5

T0		T 1 месяц		T 2 месяца	
pH	% действующего начала	pH	% действующего начала	pH	% действующего начала
4,0	105,7	4,36	106,5	4,34	102,3
5,02	109,3	5,14	104,2	5,14	97,3
6,28	107,6	6,2	104,1	6,18	102,1

Эти результаты показывают очень высокую химическую стабильность ивермектина в композиции вне зависимости от pH.

ПРИМЕР 9. Изучение переносимости и приемлемости композиции согласно примеру 5

Интраиндивидуальное рандомизированное исследование с простым слепым тестом проводили на 15 лицах с кожей, проявляющей склонность к образованию розовых угрей. Композицию согласно примеру 5 тестировали в сравнении с гелем и эмульсией, имеющими состав, отличный от композиций по изобретению.

Указанные лица являлись трижды для осуществления различных нанесений. В ходе каждого визита наносили 2 из трех продуктов, покрывая каждую половину лица испытуемого. Каждый продукт тестировали двукратно в течение исследования. После нанесения и при каждом посещении испытуемые заполняли анкету для каждого тестируемого продукта, которая позволяла оценить клиническую переносимость и косметическую приемлемость.

Оценивали следующие параметры клинической переносимости: ощущение покалывания, жжения, сухости кожи, подергивания и зуда.

Оценивали следующие параметры косметической приемлемости: маслянистость, текстура, отсутствие ощущения жирности и липкости кожи, питательный характер, ощущение комфорта и мягкости наощупь.

В отношении всех параметров переносимости композиция по изобретению была оценена как хорошо переносимая пациентами, в той же степени, что и две другие композиции.

В целом, в отношении всех параметров приемлемости, испытуемые поставили положительную (хорошую или отличную) оценку параметрам композиции по примеру 5 в 76,66% случаев тестирования. Таким образом, этот состав отличается от композиции типа гель-крема, получившего 66,66% положительных отзывов, и от другой эмульсии, получившей 63,32% положительных отзывов.

ПРИМЕР 10. Исследование раздражения за период продолжительностью 21 день

Исследование раздражения за период продолжительностью 21 день осуществляли для тестирования раздражения, вызываемого каждой из трех композиций, тестируемых в предыдущем примере. Было признано, что ни один из продуктов не вызывает раздражения в условиях теста.

Формула изобретения

1. Применение ивермектина для получения фармацевтической композиции для топического нанесения, предназначенной для лечения розовых угрей, причем композиция находится в форме эмульсии, включающей

а) масляную фазу, содержащую жиры;

б) по меньшей мере один поверхностно-активный эмульгатор;

с) ивермектин;

д) смесь растворителей и/или пропенетрантов действующего начала, выбранных из пропиленгликоля, этанола, изопропанола, бутанола, N-метил-2-пирролидона или ДМСО, полисорбата 80, феноксиэтанола;

е) и воду.

2. Применение по п.1, отличающееся тем, что композиция содержит от 0,001 до 10 мас.% ивермектина по отношению к общей массе композиции.

3. Применение по п.1 или 2, отличающееся тем, что композиция представляет собой

эмульсию, содержащую

- a) масляную фазу, содержащую жиры;
- b) по меньшей мере один поверхностно-активный эмульгатор;
- c) ивермектин;

5 d) смесь растворителей и/или пропенетрантов действующего начала, выбранных из пропиленгликоля, этанола, изопропанола, бутанола, N-метил-2-пирролидона или ДМСО, полисорбата 80, феноксиэтанола;

- e) один или несколько желирующих агентов
- f) и воду.

10 4. Применение по одному из пп.1-3, отличающееся тем, что масляная фаза включает синтетическое масло и/или силиконовое масло.

5. Применение по п.4, отличающееся тем, что синтетическое масло представляет собой изопропилпальмитат или изопропилмиристанат.

15 6. Применение по одному из пп.1-5, отличающееся тем, что поверхностно-активный эмульгатор выбирают из глицерил/ПЭГ100 стеарата, сложных эфиров полиоксиэтиленированных жирных кислот, полиоксиэтиленированного (2) стеарилового спирта в комбинации с полиэтиленированным (21) стеариловым спиртом, сложных эфиров сорбитана, таких как олеат сорбитана, сесквиолеат сорбитана, изостеарат сорбитана или простых эфиров жирных спиртов.

20 7. Применение по одному из пп.3-6, отличающееся тем, что желирующий агент выбирают из карбомеров или силикатов алюминия/магния.

8. Применение по одному из пп.1-7, отличающееся тем, что композиция содержит в воде:

25	Ивермектин	1,00
	Глицерин	4,0
	Акрилат/C ₁₀₋₃₀ -алкилакрилатный кроссполимер	0,2
	Метил-п-гидроксибензоат	0,2
	Двунариевая ЭДТА	0,05
	Моногидрат лимонной кислоты	0,05
30	Изопропилпальмитат	4,0
	Цетиловый спирт	3,5
	Стеариловый спирт	2,5
	Олеиловый спирт	2,0
	Цетеарет-20	3,0
	Сорбитанмоностеарат	2,0
35	Диметикон 200 20 cs	0,5
	Пропил-п-гидроксибензоат	0,1
	Пропиленгликоль	2,0
	Феноксиэтанол	1,0
	Гидроксид натрия 10%	qs для pH

в мас.% по отношению к общей массе композиции.

40 9. Применение по одному из пп.1-7, отличающееся тем, что композиция содержит в воде:

45	Ивермектин	1,4
	Глицерин	4,0
	Акрилат/C ₁₀₋₃₀ -алкилакрилатный кроссполимер	0,2
	Метил-п-гидроксибензоат	0,2
	Двунариевая ЭДТА	0,05
	Моногидрат лимонной кислоты	0,05
50	Изопропилпальмитат	4,0
	Цетиловый спирт	3,5
	Стеариловый спирт	2,5
	Олеиловый спирт	2,0
	Цетеарет-20	3,0
	Сорбитанмоностеарат	2,0
	Диметикон 200 20 cs	0,5
	Пропил-п-гидроксибензоат	0,1

Пропиленгликоль	2,0
Феноксизтанол	1,0
Гидроксид натрия 10%	qs для pH
Вода	qs до 100

5 в мас.% по отношению к общей массе композиции.

10. Применение по одному из пп.1-7, отличающееся тем, что композиция содержит в воде:

Ингредиенты	Мас.% по отношению к общей массе композиции
Ивермектин	1,00
Глицерин	4,0
Силикат алюминия и магния	1,0
Метил-п-гидроксibenзоат	0,2
Двунариевая ЭДТА	0,05
Моногидрат лимонной кислоты	0,05
Изопропилпальмитат	4,0
Глицерил/ПЭГ 100 стеарат	3,0
Самоземульгирующий воск	2,0
Пальмитостеариновая кислота	2,5
Стеарет-20	3,0
Сорбитанстеарат	2,0
Диметикон 20	0,5
Пропил-п-гидроксibenзоат	0,1
Пропиленгликоль	4,0
Триацетат глицерина	1,0
Феноксизтанол	0,5
Гидроксид натрия 10%	qs для pH
Вода	qs до 100

25 в мас.% по отношению к общей массе композиции.

11. Применение по одному из пп.1-7, отличающееся тем, что композиция содержит в воде:

Ингредиенты	Мас.% по отношению к общей массе композиции
Ивермектин	1,00
Глицерин	4,0
Стеарет-2	1,0
Стеарет-21	2,0
Силикат алюминия и магния/диоксид титана/диоксид кремния	1,0
Метил-п-гидроксibenзоат	0,2
Пропил-п-гидроксibenзоат	0,1
Двунариевая ЭДТА	0,05
Моногидрат лимонной кислоты	0,05
Изопропилпальмитат	4,0
Глицерил/ПЭГ 100 стеарат	2,0
Самоземульгирующий воск	1,0
Пальмитостеариновая кислота	2,00
Диметикон 200-350 с3	0,5
Пропиленгликоль	4,0
Триацетат глицерина	1,00
Феноксизтанол	0,5
Гидроксид натрия 10%	qs для pH
Вода	qs до 100

45 в мас.% по отношению к общей массе композиции.

12. Применение по одному из пп.1-7, отличающееся тем, что композиция содержит в воде:

Ингредиенты	Мас.% по отношению к общей массе композиции
Ивермектин	1,00
Глицерин	4,0
Акрилат/С10-30-алкилакрилатный кроссполимер	0,15
Метил-п-гидроксibenзоат	0,2

	Двунариевая ЭДТА	0,05
	Моногидрат лимонной кислоты	0,05
	Изопропилмирикат	4,0
	Цетиловый спирт	3,0
	Стеариловый спирт	2,0
5	Самоземульгирующий воск	0,8
	Пальмитостеариновая кислота	0,5
	Стеарет-20	2,0
	Сорбитанпальмитат	1,0
	Диметикон 20	0,5
10	Пропил-п-гидроксibenзоат	0,1
	Пропиленгликоль	4,0
	Триацетат глицерина	1,0
	Феноксизтанол	0,5
	Гидроксид натрия 10%	qs для pH
	Вода	qs до 100

15 в мас.% по отношению к общей массе композиции.

13. Применение по одному из пп.1-7, отличающееся тем, что композиция содержит в воде:

Ингредиенты	Мас.% по отношению к общей массе композиции
Ивермектин	1,00
Глицерин	4,0
Силикат алюминия и магния	1,0
Метил-п-гидроксibenзоат	0,2
Двунариевая ЭДТА	0,05
Моногидрат лимонной кислоты	0,05
Изопропилпальмитат	4,0
25 Глицерил/ПЭГ 100 стеарат	3,0
Самоземульгирующий воск	2,0
Пальмитостеариновая кислота	3,0
Стеарет-20	3,0
Сорбитанпальмитат	2,0
Диметикон 20	0,5
30 Пропил-п-гидроксibenзоат	0,1
Пропиленгликоль	4,0
Триацетат глицерина	1,0
Феноксизтанол	0,5
Гидроксид натрия 10%	qs для pH
35 Вода	qs до 100

в мас.% по отношению к общей массе композиции.

14. Композиция для топического нанесения, предназначенная для использования человеком, отличающаяся тем, что она представляет собой эмульсию, содержащую:

- а) масляную фазу, содержащую жиры;
- 40 б) по меньшей мере один поверхностно-активный эмульгатор;
- с) ивермектин;
- д) смесь растворителей и/или пропенетрантов действующего начала, выбранных из пропиленгликоля, этанола, изопропанола, бутанола, N-метил-2-пирролидона или ДМСО, полисорбата 80, феноксизтанол;
- 45 е) и воду.

15. Композиция по п.14, отличающаяся тем, что она содержит:

- а) масляную фазу, содержащую жиры;
- б) по меньшей мере один поверхностно-активный эмульгатор;
- с) ивермектин;
- 50 д) смесь растворителей и/или пропенетрантов действующего начала, выбранных из пропиленгликоля, этанола, изопропанола, бутанола, N-метил-2-пирролидона или ДМСО, полисорбата 80, феноксизтанол;
- е) один или несколько желирующих агентов;

f) и воду.

16. Композиция по одному из п.14 или 15, отличающаяся тем, что она содержит в воде:

5

Ивермектин	1,00
Глицерин	4,0
Акрилат/С ₁₀₋₃₀ -алкилакрилатный кроссполимер	0,2
Метил-п-гидроксibenзоат	0,2
Двунариевая ЭДТА	0,05
Моногидрат лимонной кислоты	0,05
Изопропилпальмитат	4,0
Цетиловый спирт	3,5
Стеариловый спирт	2,5
Олеиловый спирт	2,0
Цетеарет-20	3,0
Сорбитанмоностеарат	2,0
Диметикон 200 20 cs	0,5
Пропил-п-гидроксibenзоат	0,1
Пропиленгликоль	2,0
Феноксизтанол	1,0
Гидроксид натрия 10%	qs для pH
Вода	qs до 100

10

15

в мас.% по отношению к общей массе композиции.

20

17. Композиция по одному из п.14 или 15, отличающаяся тем, что она содержит в воде:

25

Ивермектин	1,4
Глицерин	4,0
Акрилат/С ₁₀₋₃₀ -алкилакрилатный кроссполимер	0,2
Метил-п-гидроксibenзоат	0,2
Двунариевая ЭДТА	0,05
Моногидрат лимонной кислоты	0,05
Изопропилпальмитат	4,0
Цетиловый спирт	3,5
Стеариловый спирт	2,5
Олеиловый спирт	2,0
Цетеарет-20	3,0
Сорбитанмоностеарат	2,0
Диметикон 200 20 cs	0,5
Пропил-п-гидроксibenзоат	0,1
Пропиленгликоль	2,0
Феноксизтанол	1,0
Гидроксид натрия 10%	qs для pH
Вода	qs до 100

30

35

в мас.% по отношению к общей массе композиции.

18. Композиция по одному из п.14 или 15, отличающаяся тем, что она содержит в воде:

40

Ингредиенты	Мас.% по отношению к общей массе композиции
Ивермектин	1,00
Глицерин	4,0
Силикат алюминия и магния	1,0
Метил-п-гидроксibenзоат	0,2
Двунариевая ЭДТА	0,05
Моногидрат лимонной кислоты	0,05
Изопропилпальмитат	4,0
Глицерил/ПЭГ 100 стеарат	3,0
Самозмульгирующий воск	2,0
Пальмитостеариновая кислота	2,5
Стеарет-20	3,0
Сорбитанстеарат	2,0
Диметикон 20	0,5
Пропил-п-гидроксibenзоат	0,1
Пропиленгликоль	4,0
Триацетат глицерина	1,0
Феноксизтанол	0,5

45

50

Гидроксид натрия 10%	qs для pH
Вода	qs до 100

в мас.% по отношению к общей массе композиции.

19. Композиция по одному из п. 14 или 15, отличающаяся тем, что она содержит в воде:

Ингредиенты	Мас.% по отношению к общей массе композиции
Ивермектин	1,00
Глицерин	4,0
Стеарет-2	1,0
Стеарет-21	2,0
Силикат алюминия и магния/диоксид титана/диоксида кремния	1,0
Метил-п-гидроксибензоат	0,2
Пропил-п-гидроксибензоат	0,1
Двунариевая ЭДТА	0,05
Моногидрат лимонной кислоты	0,05
Изопропилпальмитат	4,0
Глицерил/ПЭГ 100 стеарат	2,0
Самозмульгирующий воск	1,0
Пальмитостеариновая кислота	2,00
Диметикон 200-350 с3	0,5
Пропиленгликоль	4,0
Триацетат глицерина	1,00
Феноксизтанол	0,5
Гидроксид натрия 10%	qs для pH
Вода	qs до 100

в мас.% по отношению к общей массе композиции.

20. Композиция по одному из п. 14 или 15, отличающаяся тем, что она содержит в воде:

Ингредиенты	Мас.% по отношению к общей массе композиции
Ивермектин	1,00
Глицерин	4,0
Акрилат/С10-30-алкилакрилатный кроссполимер	0,15
Метил-п-гидроксибензоат	0,2
Двунариевая ЭДТА	0,05
Моногидрат лимонной кислоты	0,05
Изопропилмирилат	4,0
Цетиловый спирт	3,0
Стеариловый спирт	2,0
Самозмульгирующий воск	0,8
Пальмитостеариновая кислота	0,5
Стеарет-20	2,0
Сорбитанпальмитат	1,0
Диметикон 20	0,5
Пропил-п-гидроксибензоат	0,1
Пропиленгликоль	4,0
Триацетат глицерина	1,0
Феноксизтанол	0,5
Гидроксид натрия 10%	qs для pH
Вода	qs до 100

в мас.% по отношению к общей массе композиции.

21. Композиция по одному из п. 14 или 15, отличающаяся тем, что она содержит в воде:

Ингредиенты	Мас.% по отношению к общей массе композиции
Ивермектин	1,00
Глицерин	4,0
Силикат алюминия и магния	1,0
Метил-п-гидроксибензоат	0,2
Двунариевая ЭДТА	0,05
Моногидрат лимонной кислоты	0,05
Изопропилпальмитат	4,0
Глицерил/ПЭГ 100 стеарат	3,0
Самозмульгирующий воск	2,0

Пальмитостеариновая кислота	3,0
Стеарет-20	3,0
Сорбитанпальмитат	2,0
Диметикон 20	0,5
Пропил-п-гидроксibenзоат	0,1
Пропиленгликоль	4,0
Триацетат глицерина	1,0
Феноксизтанол	0,5
Гидроксид натрия 10%	qs для pH
Вода	qs до 100

5

10

в мас.% по отношению к общей массе композиции.

22. Применение композиции по одному из пп.14-21 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения дерматологических расстройств.

15

23. Применение по п.22, отличающееся тем, что лекарственное средство предназначено для лечения розовых угрей, обыкновенных угрей, себорейного дерматита, периорального дерматита, акнеподобных высыпаний, переходного акантолитического дерматита и некротических милиарных угрей.

24. Применение по одному из п.22 или 23, отличающееся тем, что лекарственное средство предназначено для лечения розовых угрей.

20

25

30

35

40

45

50