



УКРАЇНА

(19) UA (11) 79766 (13) C2
(51) МПК (2006)
A61K 38/13 (2007.01)
A61K 9/107
A61P 17/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ ЦИКЛОСПОРИН, І ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ

1

(21) 20040705744
(22) 14.12.2001
(24) 25.07.2007
(86) PCT/EP01/14749, 14.12.2001
(46) 25.07.2007, Бюл. №11, 2007р.
(72) Вольраб Йоханнес, DE, Нойберт Райнхард, DE, Ян Констанце, DE
(73) ЯГОТЕК АГ, CH
(56) WO A 94/08603 28.04.94
WO A 94/08605 28.04.94
WO 99/39700 12.08.99
(57) 1. Фармацевтична композиція в колоїдній формі для місцевого застосування для терапії і профілактики патологічних змін шкіри і/або слизової оболонки, включаючи слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, уrogenітального тракту і бронхіальної системи і/або кон'юнктиви, що містить
а) ліпофільну фазу в кількості 1-10 ваг. %,
б) суміш поверхнево-активної речовини, яку вибирають з естерів поліоксіетиленгліцерину і жирної кислоти та естерів поліоксіетиленсорбіту і жирної кислоти, і співповерхнево-активної речовини, яку вибирають з полксамерів, блокспівполімерів поліоксіетилену і поліоксипропілену в кількості 1-50 ваг. %, у наступному масовому співвідношенні:
$$\frac{\text{поверхнево-активна речовина}}{\text{співповерхнево-активна речовина}} = \text{від } \frac{1,5}{2,5} \text{ до } \frac{2,5}{3,5},$$

в) гідрофільну фазу в кількості 40-80 ваг. %, і
г) як активний інгредієнт, циклоспорин і/або його похідні в концентрації 0,1-20 ваг. %.
2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що ліпофільну фазу вибирають з фармацевтичних масел, восків або жирів.
3. Фармацевтична композиція за п. 2, яка відрізняється тим, що ліпофільну фазу вибирають з тригліцеридів, ізопропілміристату, 2-октилдодеканола, ізопропілпальмітату або олеїнової кислоти.
4. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-3, яка відрізняється тим, що суміш поверхнево-активна речовина/співповерхнево-активна речовина містить естер поліоксіетиленгліцерину і жирної кислоти і полксамери у співвідношенні 2 : 3.
5. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-4, яка відрізняється тим, що гідрофільну фазу

2

вибирають з поліолів, води або сумішей поліол-буфер.
6. Фармацевтична композиція за п. 5, яка відрізняється тим, що гідрофільною фазою є суміш пропіленгліколю і води у співвідношенні 1-10 : 10-1, переважно 2 : 1.
7. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-6, яка відрізняється тим, що вміст циклоспорину А і/або його похідних становить 0,01-10 ваг. %, переважно 0,5-5 ваг. %.
8. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-7, яка відрізняється тим, що додатково до циклоспорину А і/або його похідних містить принаймні один інший активний інгредієнт, наприклад кортикостероїд.
9. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-8, яка відрізняється тим, що вміст додаткової речовини, що збільшує проникнення, такої як, наприклад, диметилсульфоксид або коротколанцюгові спирти, становить 5-10 ваг. %.
10. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-9, яка відрізняється тим, що дисперсна фаза має діаметр частинок в інтервалі 5-200 нм.
11. Застосування фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1-10 для терапії і профілактики запалення шкіри і захворювань слизової оболонки.
12. Застосування фармацевтичної композиції за п. 11 для терапії і профілактики atopічного дерматиту.
13. Застосування фармацевтичної композиції за п. 11 для терапії і профілактики звичайного псоріазу.
14. Застосування фармацевтичної композиції за п. 11 для терапії і профілактики колагенозу, хронічних ран, опіків і/або хронічного запалення шкіри і захворювань слизової оболонки.
15. Застосування фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1-10 для терапії і профілактики хронічного запалення кишечника.
16. Застосування фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1-10 для терапії і профілактики запальних захворювань очей.
17. Застосування фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1-10 для терапії і профілактики реакції відторгнення після трансплантації.

(19) UA (11) 79766 (13) C2

Винахід стосується колоїдних систем фармацевтичних носіїв, що містять циклоспорин, для місцевого нанесення на шкіру і слизову оболонку, і що містять суміш поверхнево-активна речовина/співповерхнево-активна речовина (поліоксигенгліцеринмоноолеат/полоксамери), гідрофільну фазу, наприклад, суміші пропіленгліколь/вода, ліпофільну фазу (ізопропілпальмітат або олеїнова кислота) і речовину, що збільшує проникнення.

Зокрема, цей винахід стосується фармацевтичних рецептур, що містять циклоспорин А (CsA) для місцевого застосування для терапії патологічних змін шкіри, покривних структур шкіри або слизової оболонки, зокрема, атопічного дерматиту і звичайного псоріазу, застосування цих рецептур і способу їх одержання.

Відомо, що CsA є циклічним пептидом, що містить 11 амінокислот, з молярною масою 1202 г/моль, який продукується ґрунтовим грибом *Tolypocladium inflatum*. CsA погано розчинний у воді (<0,04 мг/мл при 25°C), невидлячись на досить добру розчинність у оліях і спиртах. Його іміномодуюча дія ґрунтується на інгібуванні вивільнення інтерлейкін-1 з макрофагів і інтерлейкін-2 з клітин Т-хелперів, які в свою чергу активують цитотоксичні Т-прекурсори клітин, з яких виникають цитотоксичні Т-клітини. Таким чином інгібується транскрипція генів, які кодують згадані вище цитокіни. CsA тільки таким чином в незначній мірі діють на природній захист організму. З медичної точки зору, лікарський засіб є речовиною, яка є особливо невідповідною для місцевої терапії, оскільки висока ліпофільність робить проникність через епідермально-ліпідний бар'єр фактично неможливою. Це вказується як причина, загалом недостатня проникність фармацевтичного препарату заважала попереднім спробам у одержанні і застосуванні різних ліпофільних, гідрофільних і ліпосомних препаратів для місцевого застосування.

В дерматології, CsA, як було виявлено, є особливо корисними при систематичному застосуванні при лікуванні складного псоріазу і атопічного дерматиту. Крім того, наявні повідомлення і дослідження щодо ефективності при системному застосуванні у випадку ускладнень після запального дерматозу (наприклад, виразковий дерматит, червоний плаский лишай, актинічний редикулоїд, розсіяна ангулярна гранулема).

В [WO 9302664], описуються мікроемульсії В/М, які містять ліпофільну фазу (середньо-ланцюгові тригліцериди і поверхнево-активна речовина з низьким значенням HLB у співвідношенні 5:1-1.5:1), водну гідрофільну фазу, поверхнево-активну речовину з високим значенням HLB і водорозчинний терапевтичний агент.

[GB 2222770] стосується мікроемульсійних прекоцентратів, що містять CsA, гідрофільну фазу (пропіленгліколь або частковий етер низькомолекулярного моно- або поліоксикандіолу) (транскутол/глікофуrol), ліпофільну фазу (серед-

ньо-ланцюгові тригліцериди і поверхнево-активна речовина) (Cremophor RH 40). Системи придатні для перорального застосування і покращення біодоступності порівняно з існуючими системами.

[EP 760237] описує мікроемульсії М/В для водонерозчинних фармацевтично активних речовин, таких як CsA, які повністю розчиняються в диспергованих масляних крапельках. Системи містять C₈-C₂₀ заміщений рослинний тригліцерид, лецитин і іншу поверхнево-активну речовину і гідрофільну фазу, що містить пропіленгліколь.

[WO 97/22358] стосується мікроемульсійних прекоцентратів CsA, фармацевтична речовина розчиняється в системі, що містить гідрофобний (токоферолі або похідні токоферолу) і гідрофільний компоненти (пропіленкарбонат і поліетиленгліколь з молекулярною вагою < 1000), а також поверхнево-активну речовину.

В [WO 94/08603, WO 94/08605 і WO 99/39700] описуються фармацевтичні рецептури, які містять циклоспорин і його похідні, як можливий активний інгредієнт в колоїдній системі.

Однак, попередньо описані системи мають деякі суттєві недоліки. Для розчинення використовуються частковоорганічні розчинники, які повинні бути потім видалені з рецептури без будь-якого залишку. Часто, комбінації поверхнево-активна речовина/співповерхнево-активна речовина для покращення розчинності фармацевтичного препарату використовують в занадто високих концентраціях (більше ніж 20% м/м). В деяких публікаціях згадуються системи, які складаються з інгредієнтів деякі з яких не є шкіроприйнятими. Описується, що деякі мікроемульсійні прекоцентрати, діюча структура якого призначена для формування *in situ* тільки після нанесення. Крім того, існуючі системи мають набагато більший діаметр часточок.

Тому цілком даного винаходу є запропонування нової колоїдної системи фармацевтичного носія, яка, по суті, містить дерматологічно толерантні інгредієнти, ця система фармацевтичного носія в той же час має відносно низький вміст поверхнево-активна речовина/співповерхнево-активна речовина.

Ціль досягається особливостями охарактеризованими в пункті 1 формули винаходу. Застосування винаходу забезпечується особливостями приведеними в пунктах 14-20.

Згідно з винаходом, запропоновано, що фармацевтична рецептура у вигляді колоїду містить чотири важливі компоненти. Тому, фармацевтична рецептура згідно з винаходом містить ліпофільну фазу, суміш поверхнево-активної речовини і співповерхнево-активної речовини, гідрофільну фазу і циклоспорин, як активний інгредієнт, в концентраціях вказаних в пункті 1.

Переваги колоїдної системи фармацевтичного носія згідно з винаходом можна побачити, зокрема, в складі виключно дерматологічно толерантних інгредієнтів, у відносно низькому вмісті поверхнево-активна речовина/співповерхнево-

активна речовина і також в маленькому розмірі диспергованих часточок.

Зокрема, з матеріальної точки зору, масла, воски або жири є особливо придатними для ліпофільної фази для фармацевтичної рецептури згідно з винаходом. Що стосується ліпофільної фази, можуть бути використані всі ліпофільні фази, які відомі *per se*-на дату сучасного стану галузі. Особливо переважними є тригліцериди, ізопропілмури-стат, 2-октилдодеканол, ізопропілпальмітат або олеїнова кислота. Вміст ліпофільної фази в рецептурі становить 1-10ваг.%.

Важливим елементом фармацевтичної рецептури згідно з винаходом є суміш поверхнево-активної речовини і співповерхнево-активної речовини, яка використовується в кількості 1-50ваг.%, переважно 20-30ваг.%. З матеріальної точки зору, поверхнево-активні речовини вибирають з естерів поліоксиетиленгліцерину і жирної кислоти і естерів поліоксиетиленсорбіту і жирної кислоти, які є переважними. Прикладами співповерхнево-активної речовини є полксамери, блокспівполімери поліоксиетилену і поліоксипропілену.

Особливо переважним співвідношенням суміші є масове співвідношення 1,5-2,5 для поверхнево-активної речовини і 2,5-3,5 для співповерхнево-активної речовини. Зокрема, винахідники довели, що підтримання такого співвідношення суміші поверхнево-активна речовина/співповерхнево-активна речовина є важливим для стабільності і застосовуваності фармацевтичної рецептури.

Якщо суміш поверхнево-активна речовина/співповерхнево-активна речовина містить естери поліоксиетиленгліцерину і жирної кислоти і полксамери при масовому співвідношенні 2:3, можна досягти особливо добрі результати.

Рецептура згідно з винаходом також містить гідрофільну фазу, яка є відомою *per se* з сучасного рівня техніки, і яка може містити поліюлі, воду або поліол або суміш буфер-поліол або тільки буфер. Концентрація цих компонентів становить 40-80ваг.%, переважно 60-75ваг.%.

Наступне корисне втілення винаходу передбачає, у випадку гідрофільної фази, використання суміші пропіленгліколю і води у співвідношенні

1:10-10:1. Особливо переважним співвідношенням суміші є 2:1.

Згідно з винаходом, фармацевтична рецептура містить, як активний інгредієнт циклоспорин і/або його похідне в концентрації 0,1-20ваг.%. Особливо переважним є випадок, коли фармацевтична рецептура містить циклоспорин А і/або його похідні. Переважна концентрація знаходиться, таким чином, в інтервалі 0,01-10ваг.%, особливо переважно в межах 0,5-5ваг.%.

Звичайно, також можливо, що в фармацевтичній композиції на додаток до циклоспорину А і/або його похідних присутній і інший активний інгредієнт. Прикладами активних інгредієнтів цього типу є кортикостероїди, антибіотики, антимікотики і/або вірустатика.

Як відомо по суті сучасного рівня техніки, до фармацевтичної рецептури згідно з винаходом можуть бути також додані звичайні добавки, такі як речовини, що збільшують проникнення. Якщо додається речовина, що збільшує проникнення, то це, переважно, диметилсульфоксид або коротколанцюгові спирти і їх концентрація становить 5-10 ваг.%. Фармацевтична рецептура згідно з винаходом одержується в колоїдній формі. Тим самим переважно, якщо дисперсна фаза має діаметр часточок в інтервалі від 5 до 200нм. Особливо переважно, діаметри часточок знаходяться в інтервалі від 5 до 100нм.

Фармацевтична рецептура згідно з винаходом є особливо придатною для профілактики запалення шкіри і захворювань слизової оболонки, для терапії і профілактики атопічного дерматиту, для терапії і профілактики звичайного псоріазу.

Іншими придатними застосуваннями є терапія і профілактика колагенозу, хронічних ран, опіків і/або хронічного запалення шкіри і захворювань слизової оболонки, а також для терапії і профілактики хронічних запальних захворювань кишечника і для терапії і профілактики запальних захворювань очей і після трансплантації.

Винахід описується далі більш детально за допомогою різних композицій і результатів тестів.

Композиція і одержання систем розчинників
Розробили три колоїдні системи фармацевтичного носія, склад яких приведений в Таблиці 1.

Таблиця 1

Розроблені колоїдні системи носії фармацевтичного агенту

ІПП-система		м[г]	% [в/в]
Циклоспорин А 2,0% (в/в)	Циклоспорин А	0,2	2,0
Tagat® O2 /Synperonic® PE/L 101 2:3	Tagat® Ш2	0,8	8,0
20,0% (в/в)	Synperonic® PE/L 101	1,2	12,0
Ізопропілпальмітат (ІПП) 5,0% (в/в)	Ізопропілпальмітат	0,5	5,0
Пропіленгліколь/ вода 2:1 73,0% (в/в)	Пропіленгліколь	4,87	48,7
	вода	до 10,0	24,3
ДМСО-система			
Циклоспорин А 2,0% (в/в)	Циклоспорин А	0,2	2,0
Tagat® O2/Synperonic® PE/L 121 2:3	Tagat® O2	0,8	8,0
20,0% (в/в)	Synperonic® PE/L 121	1,2	12,0
Олеїнова кислота 5,0% (в/в)	Олеїнова кислота	0,5	5,0

Продовження таблиці 1

Диметилсульфоксид (ДМСО) 5,0% (в/в) Пропіленгліколь/ вода 2:1 68,0% (в/в)	Диметилсульфоксид Пропіленгліколь вода	0,5 4,53 до 10,0	5,0 45,3 22,7
ОК-система			
Циклоспорин А 1,5% (в/в) Tagat® 02/Synperonic® PE/L 121 2:3 20,0% (в/в) Олеїнова кислота 5,0% (в/в) Пропіленгліколь/вода 2:1 73,5% (в/в)	Циклоспорин А Tagat® Щ2 Synperonic® PE/L 121 Олеїнова кислота Пропіленгліколь вода	0,15 0,8 1,2 0,5 4,9 до 10,0	1,5 8,0 12,0 5,0 49,0 24,5

Одержання систем проводили використовуючи конкретну послідовність наступних стадій:

- відважування фармацевтичного препарату
- додавання суміші поверхнево-активна речовина/співповерхнево-активна речовина
- розтирання
- додавання необхідної кількості ІПП
- змішування
- додавання одержаної суміші з пропіленгліколю і води
- перемішування до одержання прозорої суміші, можлива коротка обробка колоїдної системи ультразвуком.

Як емульсифікатори вибирали поліоксиетиле-н-гліцеринмоноолеат (Tagat® 02) і полксамери (Synperonic® PE/L 101 або 121). Для одержання систем розчинників, комбінаціях обох у співвідношенні 2:3 масових частин була особливо придатною.

Суміші двох поверхнево-активних речовин і пропіленгліколь/вода одержують передчасно. Спочатку, подрібнений фармацевтичний препарат обережно змішують з сумішшю поверхнево-активної речовини і потім додають ліпофільну фазу (ізопропілпальмітат або олеїнова кислота). Надалі, додають гідрофільну фазу (суміш пропіленгліколь/вода) і перемішують до одержання прозорої суміші. ДМСО вводять у самому кінці. Якщо необхідно, системи залишають на декілька хвилин в ультразвуковій бані.

Ізопропілпальмітат або олеїнову кислоту, які обидва виконують роль розчинників для CsA, використовували як ліпофільні компоненти. Крім того, олеїнова кислота виконує роль агента, що збільшує проникнення, для того щоб покращити проникнення CsA через корнеальний шар. Диметилсульфоксид додавали для того щоб покращити розчинність CsA в розчиннику і завдяки його властивостям промотувати проникність. Поліоксиетиле-н-гліцеринмоноолеат, який є толерантним до людської шкіри без реакції при 100% концентрації і є толерантним до слизової оболонки, а також полксамери, які дозволені для внутрішньовенного введення, вибирали як суміш поверхнево-активна речовина/співповерхнево-активна речовина.

Характеризування систем розчинників

Системи фармацевтичних носіїв характеризуються ійж іншим за допомогою

динамічного розсіювання лазерного променя. Цей спосіб придатний для визначення розміру колоїдних часточок в рідкому середовищі. Для визначення придатне визначення часточок з діаметром приблизно 20нм в рецептурах, що не містять фармацевтичний препарат.

Аналіз

Визначення CsA проводили за допомогою ВЕРХ (модифікований згідно з Merck KgaA - Darmstadt). Технічні дані приведені в Таблиці 2.

Таблиця 2

Аналітичні дані

ВЕРХ	Merck-Hitachi L-4250 UV-VIS Детектор AS-4000A Інтелектуаль- ний автозразковець D-6000A Інтерфейс L-6200A Інтелектуальний нанос
стаціонарна фаза	Lichrospher® RP select B (Merck), 125 x 4 мм ID, 5 мкм
рухома фаза	ацетонітрил/вода 70/30 (об/об)
потік	1 мл/хв, ізократно
температура	60 °C
визначення	УФ210нм

Тести по вивільненню

За допомогою багаточислової моделі мембрани досліджували in vitro вивільнення фармацевтичного препарату із вищезгаданих рецептур як функцію від часу.

Окремі моделі клітин, що містять відповідно ядро і кришку диска, між якими розташовані шари мембрани. Через отвір в кришці диску (4см²), наносили на мембрани визначену кількість рецептури (10-20мг). Використовували як акцептор додеканол-колодієві мембрани з 2% вмістом додеканолу, які одержували за допомогою апарату для витягування плівки. Через визначення розчинності насичення CsA в додеканолі, визначали здатність абсорбції акцептору. Це важливо для гарантування, що досягнення розчинності насичення фармацевтичного агента в мембранах не обмежу-

ється фактором вивільнення. Використовуючи три мембрани розташовані одна над одною, забезпечувались умови занурення в акцепторі.

Протягом проведення тесту (30, 100, 300 і 1000 хвилини), модель витримували при температурі $32 \pm 1^\circ\text{C}$. Після завершення часу дослідження, надлишок рецептури обережно видаляли, мембрани розділяли, екстрагували сумішшю етанол-вода (80/20; об/об) і піддавали визначенню вмісту за допомогою ВЕРХ. Визначення проводили більше п'яти разів за час тестування.

Це можна побачити на Фіг.1, що всі три рецептури починають вивільнення -25° CsA через 30 хвилин. Кількісне вивільнення фармацевтичного агенту збільшується у випадку довшого часу тестування. На Фіг.2, для кращого порівняння розчинників з різною концентрацією, вивільнювані кількості фармацевтичного агенту представлені 10мг використовуваної рецептури.

Ці тести проводили для гарантування, що відбувається достатнє вивільнення CsA з розчинників і, відповідно, що виконується умова проникнення в шкіру людини.

Тести по проникненню

Використовували шкіру грудей людини, яку одержували при зменшенні грудей при пластичній хірургії. Шматочки шкіри, які розрізали за розмірами, зберігали при -3°C . Після розморожування, рідину сконденсовану на поверхні видаляли бавовняною прокладкою і видавлювали певну поверхню площею $3,14\text{cm}^2$. На поверхні, наносили приблизно 6мг радіоактивно міченої рецептури на cm^2 для того щоб одержати на поверхні шкіри як можна більш однорідну плівку. Потім, шматочок шкіри розташовували на металевій сітці розтягнутій в дифузійному розчині Франца, який зберігали при температурі 32°C . Теж саме проводили перед початком тесту в наповненому стані за тридцять хвилин фази врівноваження. Середовище акцептора, яке постійно перемішувалось для того щоб зменшити товщину дифузійного шару, граничило безпосередньо навпроти зовнішнього боку шкіри або сітки. Для того щоб симулювати фізіологічні умови, використовували ізотонічний розчин NaCl, як рідину акцептору. Тести проводили відповідно на трьох різних операційних рецептурах як потрібні визначення. Після завершення дій, шматочки шкіри видаляли і фіксували на стіропоровій камері з алюмінієвої фольги за допомогою булавок. Потім, тестовану рецептуру витирали з сітки щіткою.

Видалення кореального шару здійснювали через матрицю, яка містила круглий отвір ($d=16\text{mm}$). Через цей отвір, 20 смужок плівки Tesa (Tesa Film® 4 204, 33м x 19мм; Co. Beiersdorf AG, Hamburg) видаляли з $2,0106\text{cm}^2$ поверхні шкіри. Дві послідовно одержані смужки, відповідно, вимірювали разом.

З шматочку шкіри, що залишився, за допомогою пуансона Kromayer (діаметр 6 мм; Stiefel Laboratorium GmbH, Offenbach), видавлювали три циліндри з загальною поверхнею $0,848\text{cm}^2$ приблизно з центру поверхні шкіри. Використовуючи заморожувальний мікромом, одержані таким чином циліндри тканини поступово заморожували до -40°C і розрізали горизонтально відносно поверхні шкіри.

$10 \times 20\text{mm}$ сегменти видаляли для того, щоб видалити компоненти вітального епідермісу і $15 \times 80\text{mm}$ сегменти для обробки дерми. Після цього, залишали залишок дерми (залишок) і середовище акцептора.

Це очевидно з Фіг.3-5, що у випадку всіх трьох рецептур, після тільки 30 хвилин $> 25\%$ (ІПП 35%, ОК 32%, ДМСО 27%) вміст CsA прониклого в акцептор. У випадку тривалішого часу тестувань, кількість прониклого фармацевтичного препарату збільшується незначним чином. На Фіг.6-8, для кращого порівняння розчинників з різною концентрацією, кількості прониклого фармацевтичного агенту характеризуються в мкг.

Опубліковані раніше медичні дані по циклоспорин-вмісним рецептурам для місцевого застосування показують неадекватне вивільнення і/або проникнення ефективної речовини. Таким чином, були перевірені гідрофільні і ліпофільні стандартні системи або ліпосомні рецептури. В багатьох випадках, в публікаціях відсутні чіткі вказівки стосовно вмісту використовуваних рецептур, типу продукування або медичні дані. Дві причини вказують на відсутність клінічного ефекту. По-перше, оскільки CsA є сильно ліофільним, припускають досить низьке вивільнення і/або проникнення активного інгредієнту в шари шкіри. По-друге, спостерігається значний фактор інгібування проникнення при високій молярній масі. Представлені результати показують початкове вивільнення і проникнення приблизно 25-30% концентрації використовуваного активного інгредієнту в перші 30-100 хвилин на здоровій, тобто, бар'єр-непошкодженій шкірі *ex vivo*. По суті, на пошкодженій шкірі (наприклад, псоріазна пляма) можуть бути прийнятні більш прийнятні умови проникнення у порівнянні з здоровою шкірою.

Місцеве застосування CsA, у порівнянні з системною терапією, дає значні переваги. У випадку місцевого застосування, навіть у випадку великого площинного лікування, повинні бути прийняті до уваги мінімальний і неклінічно релевантні системні побічні ефекти. Відомі небажані фармацевтичні проявлення, зокрема, порушення функцій нирок і артеріальна гіпертонія, не повинні очікуватися або тільки з найменшим ступенем. Застосовувати можна навіть до пацієнтів, які вже мають побічні ефекти, що розвинулися внаслідок системної терапії і тому, які не можуть більше лікуватись з використанням CsA. На додаток, завдяки місцевому застосуванню, збільшується спектр одержуваної ефективності. При множинному запальному дерматозі, утворення і дія монооксиду азоту (NO), який утворюється з L-аргініну під дією ферменту, що синтезує NO , є центральною в патогенезі. Самі останні результати досліджень вказують на те, що етіологія і підтримання — запалення у випадку псоріазу, по суті, опосередковується NO . CsA є, як відомо, достатнім блокатором NOS, яка також присутня в термальних мікроциркуляторних ендотеліальних клітинах завдяки ізоферментам eNOS і iNOS і інгібується при високим концентраціях CsA в тканині після місцевого нанесення в більшій ступені ніж після системного застосування. Крім того, CsA також має проліферативно-інгібувальну дію

на кератиноцити, які синергічно впливають на псоріаз шкіри у випадку місцевого застосування. Також буде сприятливим зменшення витрат завдяки зменшенню необхідної кількості CsA.

Недоліки місцевого застосування і до того ж зв'язаного з ним збільшення системної концентрації перш за все виявляється в дії на лімфатичні вузли, що не спостерігався до цього, в якому має місце значне активування процесів на рівні Т-клітин. Крім того, не повинна очікуватись терапевтична дія на артропатичний псоріаз.

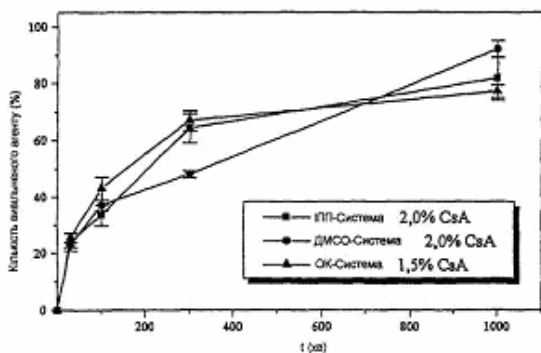
Представлені дослідження по-перше доказують, що є можливим розробка медичної системи, яка виконує попередні умови для проникнення CsA в достатній концентрації у верхні шари шкіри. Присутні стабільні системи розчинників, в які може бути адекватно включений CsA. Система завантаження навмисно була вибрана для того щоб були дуже високими медичні властивості систем і для одержання сприятливих попередніх умов клінічного застосування. Меншу концентрацію CsA можна досягти без складностей з достатньою клінічною ефективністю. Дослідження вивільнення підтверджують, що, за релевантний час, вивільнюються і доступні для проникнення в шкіру кількості фармацевтичного агента, від 25 до 40%.

Тести по проникненню за *ex vivo* умов підтвердили вирішальну важливість для доклінічного

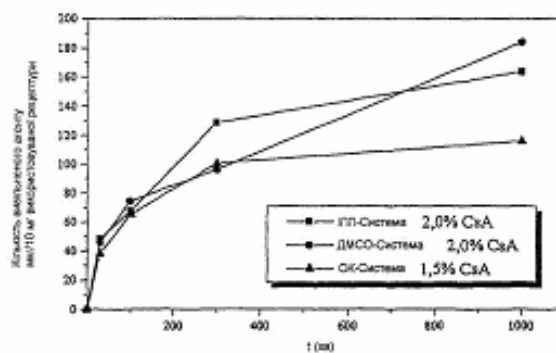
розвитку. Вони дають зрозуміти, що після релевантного часу застосування (30-100хв), досягається проникнення приблизно 25-30% активного інгредієнту в або відповідно через шари шкіри, і відповідно доступний в бажаному місці дії.

Вміст рецептури вибирали у відповідності з дерматологічними точками зору. Відсутність сильно чутливих речовин і самі дослідження показали добру толерантність, які роблять подразнення або токсичність досить малоймовірними у випадку розладу функції бар'єру при різних дерматозах. Як основні призначення, це звичайний псоріаз хронічно стаціонарного типу або атонічний дерматит. Крім того, чисельність можливих призначень знаходиться у зв'язку з системною терапією. Зокрема, розглядається можливість використання в колагенезах, опіках, трансплантатах шкіри або слизової оболонки і хронічних ранах.

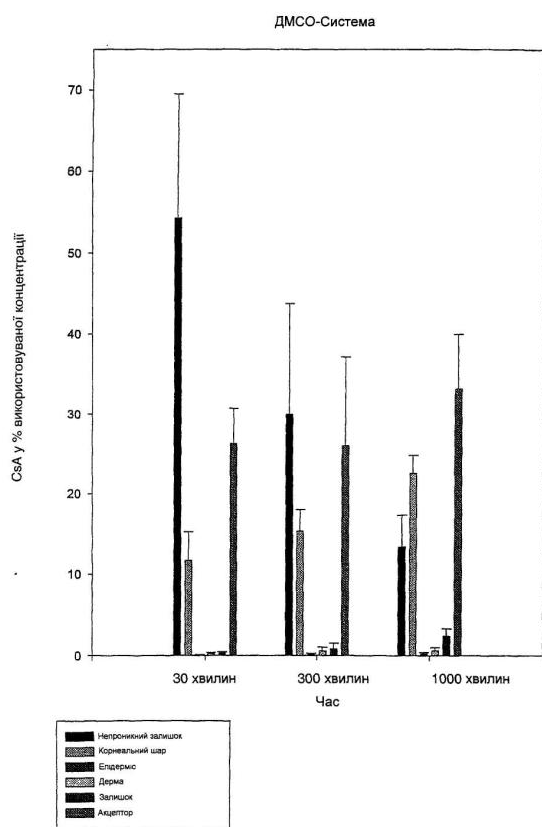
Застосування систем не обмежується тільки зовнішнім шаром шкіри. В основному, також можливе застосування до очей після кореальної трансплантації або для терапії рубцевих слизових оболонок пемфігоїди або нанесення на оральну слизову оболонку у випадку червоного лишая на слизовій або клізми у випадку хронічних запальних захворювань кишечника (наприклад, хвороба Крона, виразковий коліт), якщо необхідно, також як внутрішньольюмінальне спінення.



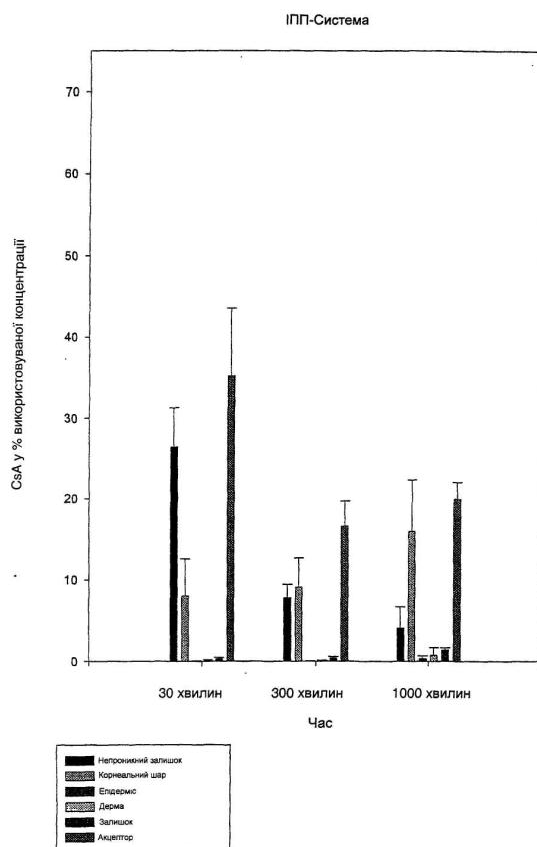
Фіг. 1



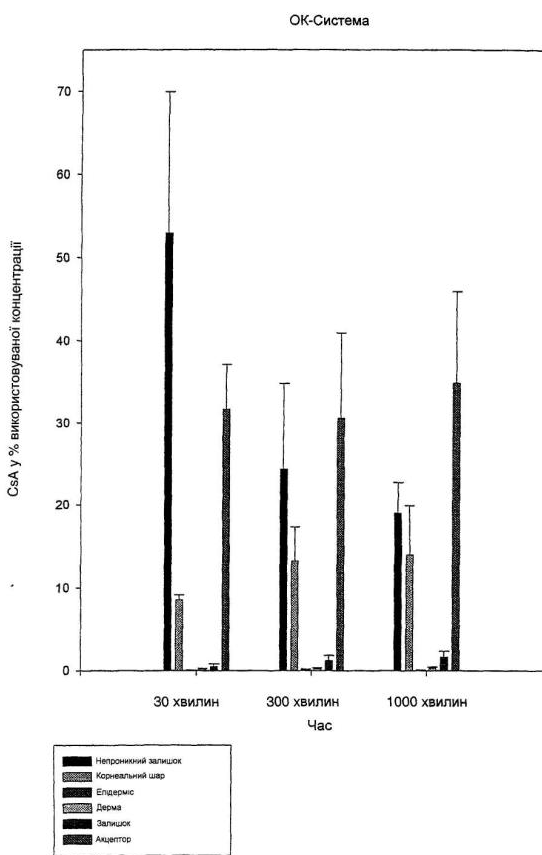
Фіг. 2



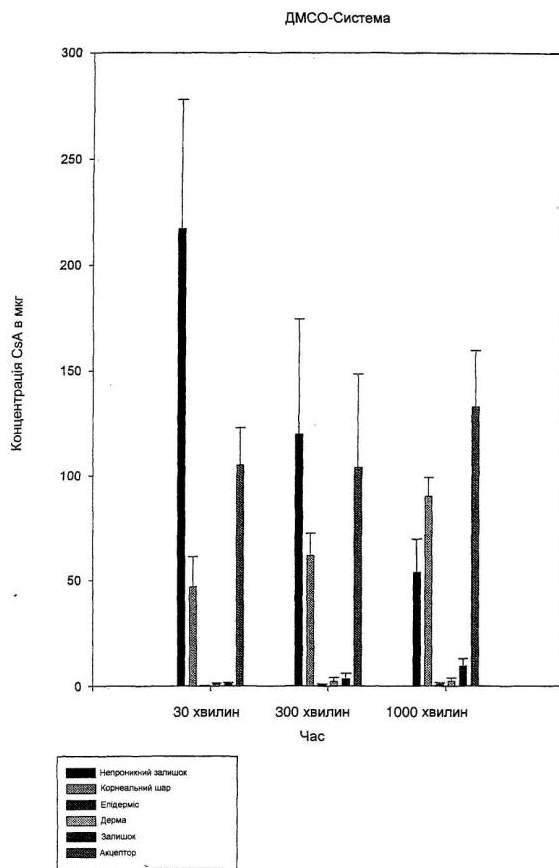
Фіг.3



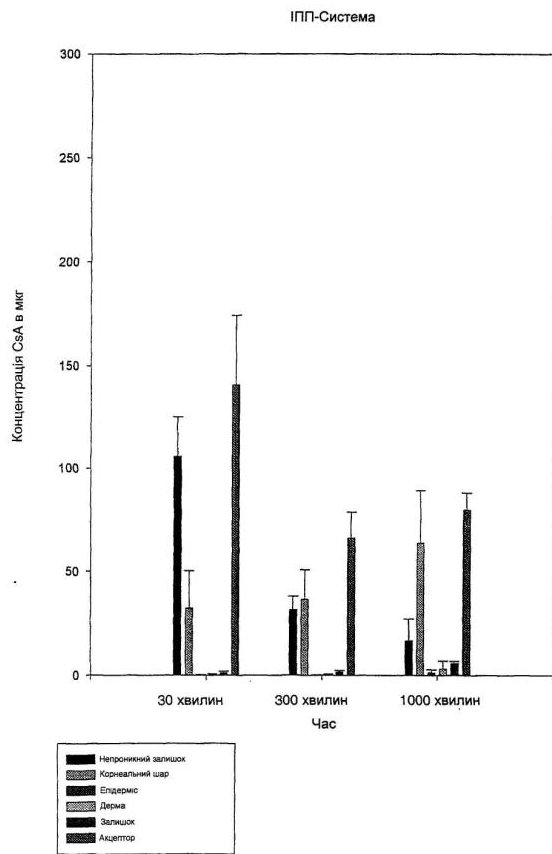
Фіг.4



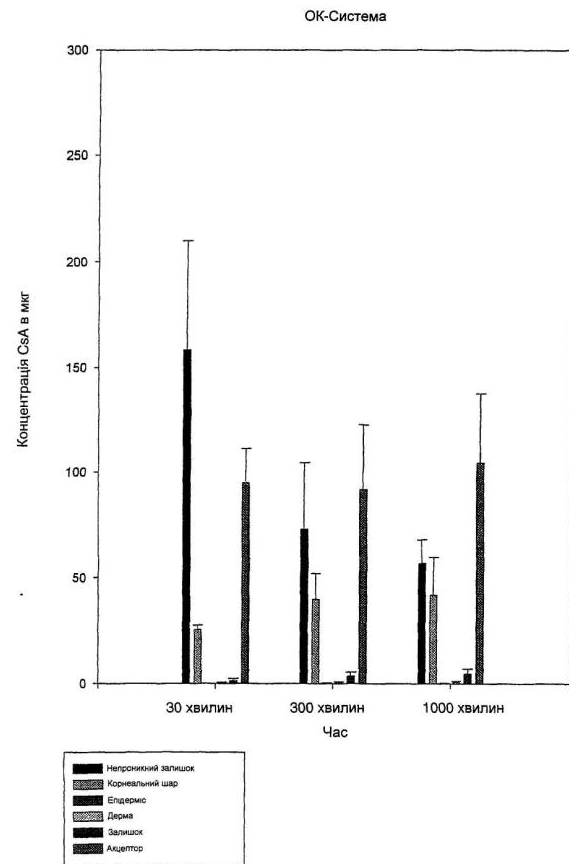
Фіг.5



Фіг.6



Фіг.7



Фіг.8