



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **118835**

(13) **C2**

(51) МПК

A61K 31/5575 (2006.01)

A61P 17/14 (2006.01)

A61P 17/08 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2014 10568	(72) Винахідник(и): Трогден Джон Т. (US), Саламех Аднан (US), Пуджара Четан П. (US)
(22) Дата подання заявки: 05.11.2010	
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.03.2019	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.03.2015, Бюл.№ 6	(73) Власник(и): АЛЛЕРГАН, ІНК., 2525 Dupont Drive, Irvine, California 92612, United States of America (US)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.03.2019, Бюл.№ 6	(74) Представник: Кислиця Тетяна Олегівна, реєстр. №425
(62) Номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21): а201206605, 05.11.2010	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2008/070988 A1, 20.03.2008 US 7 514 474 B1, 07.04.2009 US 2008/275118 A1, 06.11.2008

(54) КОМПОЗИЦІЯ І СПОСІБ СТИМУЛЮВАННЯ РОСТУ ВОЛОССЯ

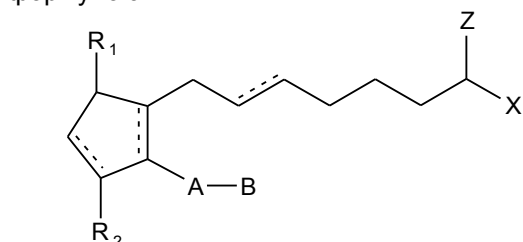
(57) Реферат:

Винахід стосується композиції для росту волосся для місцевого застосування, яка включає щонайменше один інтенсифікатор проникнення і від 0,01 % ваг./ваг. до 5 % ваг./ваг. біматопросту, у сукупності з інтенсифікатором проникнення в окремих композиціях, адаптованих для місцевого нанесення на шкіру ссавців, причому вказана композиція розроблена для місцевого застосування на шкірі, де інтенсифікатор проникнення містить комбінацію з першої групи інтенсифікаторів проникнення, яка включає етанол, пропіленгліколь і діетиленглікольний моноетиловий ефір, та другої групи інтенсифікаторів проникнення, яка включає ефективну кількість щонайменше двох сполук, вибраних з групи, яка включає моноолеату гліцерин, олеїнову кислоту і бензиловий спирт.

UA 118835 C2

Дана заявка претендує на пріоритет Попередньої заявки США, серійний № 61/259,368, поданої 9 листопада 2009 року, розкриття якої додано в повному обсязі шляхом посилання.

У даній заявці описані композиції і способи стимулювання росту волосся та лікування хвороб, пов'язаних з утратою волосся, причому вищевказані композиції включають



де пунктирні зв'язки відображають наявність або відсутність подвійного зв'язку, що може бути в цис- або транс-конфігурації, а A, B, Z, X, R₁ та R₂ визначені в описі і є інтенсифікатором проникнення. Такі композиції використовують для стимулювання росту волосся в людей і

нелюдиноподібних тварин. Дерматологи виділяють безліч різних видів утрати волосся, серед яких найпоширеніші - "алопеція" або "облісіння", при яких люди (в основному чоловіки) втрачають волосся на голові в ділянці скронь і маківки. Проте втрата волосся може відбуватися в результаті багатьох інших порушень.

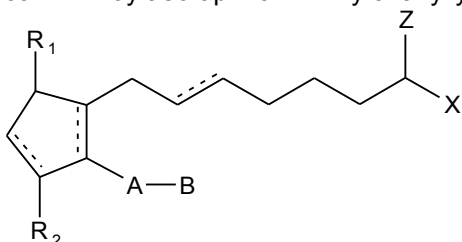
Утрата волосся часто супроводжується зміною циклу росту волосся. Волосся в усіх ссавців проходить життєвий цикл, який складається з фази анагену, катагену і телогену. Фаза анагену є періодом активного росту волосся. На голові ця фаза триває 3-5 років. Фаза катагену є короткою 1-2-тижневою перехідною фазою між фазою анагену і телогену. Остаточна фаза телогену вважається "фазою відпочинку", при якій ріст цілком припиняється. Ця фаза також відносно коротка і триває приблизно 3-4 місяців до того, як старе волосся починає випадати та починає рости нове волосся. При настанні облісіння послідовно велика частина волосся переходить у фазу телогену, при цьому, відповідно, менше волосся залишається в активній фазі росту - анагені.

Крім того, існують різні типи волосся, включаючи термінальне волосся, пушкове волосся та модифіковане термінальне волосся. Термінальне волосся являє собою жорстке, пігментоване, довге волосся, в якого цибулина волоссяного фолікула знаходиться глибоко в шарі дерми. Пушкове волосся, з іншого боку, - це тонке, рідке, непігментоване коротке волосся, в якого волоссяна цибулина знаходиться на поверхні шкіри. Модифіковане термінальне волосся являє собою вій та брови. Коли алопеція прогресує, відбувається перетворення, при якому сам волос змінюється з термінального в пушковий. Відповідно, алопеція (облісіння) також включає недолік термінального волосся.

Одним із способів немедикаментозного лікування алопеції являє собою трансплантацію волосся. Ділянки шкіри, що містять волосся, пересаджуються з тих ділянок голови, де росте волосся, на ділянки облісіння. Даний підхід може бути досить успішним, проте він дорогий, займає багато часу та болісний. Серед інших немедикаментозних способів лікування алопеції є ультрафіолетове опромінення, масаж, психіатричне лікування та фізична терапія. Жоден з цих підходів, проте, не був визнаний ефективним. Навіть такі способи, як реваскуляризаційна хірургія або акупунктура продемонстрували невелику ефективність або цілком її відсутність.

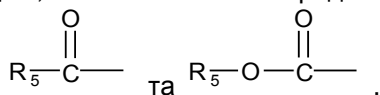
40 Суть винаходу

Композиції і способи, описані тут, стосуються місцевого застосування ефективної кількості, принаймні, одного інтенсифікатора проникнення і циклопентанову гептанову кислоту, 2-циклоалкільною або арилалкільною сполуку, представлену формулою I:



45 де пунктирні зв'язки відображають наявність або відсутність подвійного зв'язку, що може бути в цис- або транс-конфігурації, A є алкіленовим або алкеніловим радикалом, що включає

від двох до шести атомів вуглецю та який може бути перерваний одним або декількома оксорадикалами і заміщений однією або більше гідроксильною, оксо-, алкілоксильною або алкілкарбоксильною групою, де алкільний радикал включає від одного до шести атомів вуглецю; В є циклоалкілним радикалом, що включає від трьох до семи атомів вуглецю, або ариловим радикалом, вибраним із групи, що складається з водню, нижчого алкільного радикала, що має від чотирьох до десяти атомів вуглецю, де гетероатом вибраний із групи, що складається з атомів азоту, кисню і сірки; Х є -N(R₄)₂, де R₄ вибраний із групи, що складається з водню, нижчого алкільного радикала, що має від одного до шести атомів вуглецю:



де R₆ є нижчим алкілним радикалом, що має від одного до шести атомів вуглецю; Z=O; один з R₁ і R₂=O, -OH або -O(CO)R₆ група, а інший - -OH або -O(CO)R₆, або R₁=O і R₂ є це H, де R₆ є насиченою або ненасиченою ациклічною вуглеводневою групою, що має від 1 до приблизно 20 атомів вуглецю, або -(CH₂)_m, де m є 0 або цілим числом від 1 до 10, і R₇ є циклоалкілним радикалом, що має від трьох до семи атомів вуглецю, або гідрокарбіл-арилним або гетероарилним радикалом, визначеним вище, у вільній формі або її фармацевтично прийнятної сіллю, у сукупності з інтенсифікатором проникнення, зокрема, Композиціями для місцевого застосування, адаптованими для місцевого застосування на шкірі ссавців.

В одному варіанті здійснення циклопентанова гептанова кислота, 2-циклоалкільна або арилалкільна сполука, відображена у формулі I, є сполукою біматопросту.

Інший варіант здійснення включає композицію, що містить біматопрост 0,001-1,5, 0,01-1,0, 0,02-1,0, від 0,03 до приблизно 1,0, 0,03-0,9, 0,04-0,8, 0,05-0,7, 0,06-0,6, 0,07-0,5, 0,08-0,4, 0,09-0,3, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 % ваг./ваг. та 1,0 % ваг./ваг... Також можуть міститися такі допоміжні речовини: карбомер приблизно 0,05-1,0 % ваг./ваг.; основа від приблизно 0,01 до приблизно 2,0 % ваг./ваг., етиловий спирт від приблизно 10 до приблизно 90 % ваг./ваг., гліцерин від приблизно 1,0 до приблизно 20 % ваг./ваг., діетиленглікольмоноетиловий ефір від приблизно 1,0 до приблизно 50 % ваг./ваг.; полісорбат 20 від приблизно 0,1 до приблизно 5,0 % ваг./ваг.; полісорбат 40 від приблизно 0,1 до приблизно 5,0 % ваг./ваг.; полісорбат 60 від приблизно 0,1 до приблизно 5,0 % ваг./ваг.; полісорбат 80 від приблизно 0,1 до приблизно 5,0 % ваг./ваг.; PPG-5 цетет-20 від приблизно 0,1 до приблизно 5,0 % ваг./ваг.; олеїнова кислота від приблизно 0,1 до приблизно 5,0 % ваг./ваг.; ізостеариловий ізостеарат від приблизно 0,1 до приблизно 10 % ваг./ваг.; ізопропіловий міристант від приблизно 0,1 до приблизно 10 % ваг./ваг.; дипропіленгліколь диметилловий ефір від приблизно 1 до приблизно 50 % ваг./ваг.; діетиленгліколь від приблизно 1 до приблизно 50 % ваг./ваг.; дипропіленгліколь від приблизно 1 до приблизно 50 % ваг./ваг.; каприлова/капринова кислота від приблизно 0,1 до приблизно 10 % ваг./ваг.; бензиловий спирт від приблизно 0,1 до приблизно 2,0 % ваг./ваг.; силікон від приблизно 0,1 до приблизно 10 % ваг./ваг.; та/або вода від приблизно 0 до приблизно 90 % ваг./ваг.

Ще один варіант здійснення включає композицію, що містить біматопрост приблизно 0,1 % ваг./ваг.; карбомер приблизно 0,10 % ваг./ваг.; NaOH 0,035 % ваг./ваг.; етиловий спирт приблизно 15,0 % ваг./ваг.; діетиленглікольний моноетиловий ефір приблизно 10,0 % ваг./ваг.; та вода приблизно 74,8 % ваг./ваг...

Ще один варіант здійснення включає композицію, що містить біматопрост у приблизно 0,1 % ваг./ваг.; карбомер приблизно 0,15 % ваг./ваг.; триетиламін (TEA) приблизно 0,22 % ваг./ваг.; етиловий спирт приблизно 15,0 % ваг./ваг.; діетиленглікольний моноетиловий ефір приблизно 10,0 % ваг./ваг.; полісорбат 20 приблизно 4,0 % ваг./ваг.; та вода приблизно 70,5 % ваг./ваг.

Ще один варіант здійснення включає композицію, що містить біматопрост приблизно 0,1 % ваг./ваг.; карбомер приблизно 0,125 % ваг./ваг.; TEA приблизно 0,18 % ваг./ваг.; етиловий спирт приблизно 30,0 % ваг./ваг.; діетиленглікольний моноетиловий ефір приблизно 20,0 % ваг./ваг.; та воду приблизно 49,59 % ваг./ваг.

Ще один варіант здійснення включає композицію, що містить біматопрост приблизно 0,1 % ваг./ваг.; карбомер приблизно 0,10 % ваг./ваг.; TEA приблизно 0,15 % ваг./ваг.; етиловий спирт приблизно 30,0 % ваг./ваг.; пропіленгліколь приблизно 20 % ваг./ваг.; та воду приблизно 49,7 % ваг./ваг.

Ще один варіант здійснення включає композицію, що містить біматопрост приблизно 0,1 % ваг./ваг.; карбомер приблизно 0,20 % ваг./ваг.; TEA приблизно 0,22 % ваг./ваг.; етиловий спирт приблизно 60,0 % ваг./ваг.; гліцерин приблизно 5,0 % ваг./ваг.; та воду приблизно 34,48 % ваг./ваг.

Ще один варіант здійснення включає композицію, що містить біматопрост приблизно 0,1 % ваг./ваг.; карбомер приблизно 0,25 % ваг./ваг.; ТЕА приблизно 0,38 % ваг./ваг.; етиловий спирт приблизно 60,0 % ваг./ваг.; полісорбат 20 приблизно 4,0 % ваг./ваг.; та воду приблизно 35,27 % ваг./ваг.

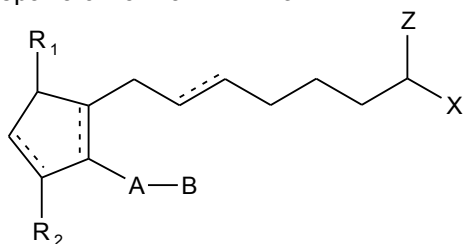
5 Ще один варіант здійснення включає композицію, що містить біматопрост приблизно 0,1 % ваг./ваг.; карбомер приблизно 0,25 % ваг./ваг.; ТЕА приблизно 0,38 % ваг./ваг.; етиловий спирт приблизно 50,0 % ваг./ваг.; діетиленглікольний моноетиловий ефір приблизно 10 % ваг./ваг.; полісорбат 20 приблизно 4,0 % ваг./ваг.; та воду приблизно 35,27 % ваг./ваг....

10 Композиції були виготовлені за допомогою таких загальних процедур. Неводні компоненти (наприклад, біматопрост, етиловий спирт, гліколі) змішали в хімічній склянці та збовтували за допомогою пропелерного підвісного міксера доти, доки розчин не став прозорим. Воду додали в неводну суміш, після чого додали загусник. Після дисперсії загусника додали основу для нейтралізації полімеру та згущення розчину до стану гелю - іншої необхідної композиції.

Докладний опис

15 Біматопрост є помірно розчинною сполукою, призначеною для місцевого застосування на шкірі з метою стимулювання росту волосся. Ріст волосся включає, серед іншого, стимулювання перетворення пушкового волосся в термінальне волосся, а також підвищення швидкості росту термінального волосся. Варіанти здійснення, описані в цій заявці, представляють композиції біматопросту та подібних сполук з інтенсифікаторами проникнення. Ці інтенсифікатори
20 проникнення сприяють активному проникненню компонентів та/або їхній підтримці в місці дії на шкірі. Композиції, описані в цьому документі, можуть бути самозаконсервованими або містити протимікробну речовину, наприклад, бензолловий спирт.

Відповідно до варіантів здійснення, описаних в даному документі, діючі речовини відображаються таким чином:



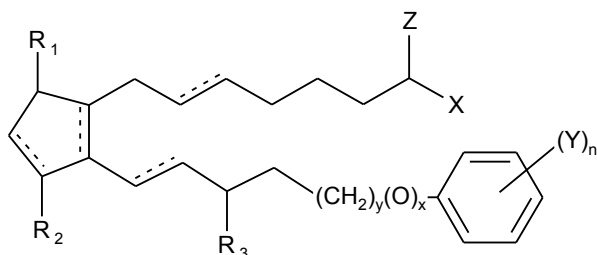
25 Діючі речовини представлені в окремих композиціях, що включають інтенсифікатори проникнення. Деякі приклади типових сполук, корисних на практиці застосування варіантів здійснення, описаних у даному документі, включають сполуки, наведені в Таблиці 1:

Таблиця 1

Типові сполуки

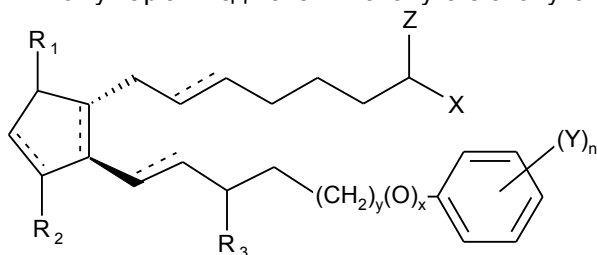
циклопентан-гептенамід-5-цис-2-(3α-гідрокси-5-феніл-1-транс-пентеніл)-3,5-дигідрокси, [1 _α , 2 _β , 3 _α , 5 _α]
циклопентан-N, N-диметилгептенамід-5-цис-2-(3α-гідрокси-5-феніл-1-транс-пентеніл)-3,5-дигідрокси, [1 _α , 2 _β , 3 _α , 5 _α]
циклопентан-гептеніламід-5-цис-2-(3α-гідрокси-4-трифторметилфенокси-1-транс-пентеніл)-3,5-дигідрокси, [1 _α , 2 _β , 3 _α , 5 _α]
циклопентан-N-ізопропіл-гептенамід-5-цис-2-(3α-гідрокси-5-феніл-1-транс-пентеніл)-3,5-дигідрокси, [1 _α , 2 _β , 3 _α , 5 _α]
циклопентан-N-етил-гептенамід-5-цис-2-(3α-гідрокси-5-феніл-1-транс-пентеніл)-3,5-дигідрокси, [1 _α , 2 _β , 3 _α , 5 _α]
циклопентан-N-метил-гептенамід-5-цис-2-(3α-гідрокси-5-феніл-1-транс-пентеніл)-3,5-дигідрокси, [1 _α , 2 _β , 3 _α , 5 _α]
циклопентан-гептенамід-5-цис-2-(3α-гідрокси-4-мета-хлорофенокси-1-транс-бутеніл)-3,5-дигідрокси, [1 _α , 2 _β , 3 _α , 5 _α]

30 В одному варіанті здійснення сполука являє собою циклопентанову гептанову кислоту, 2-(фенілалкільну або фенілоксіалкільну), представлену формулою II:



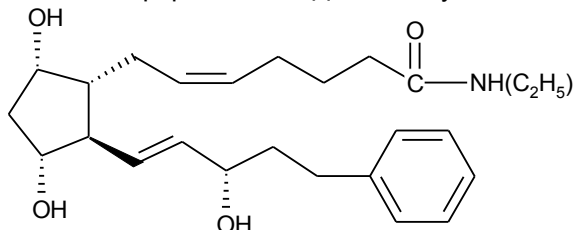
де $y \in 0$ або 1 , $x \in 0$ або 1 , а ні x , ні y не дорівнює 1 , Y вибраний із групи, що складається з алкільної, гало-, наприклад, фторо-, хлоро- тощо, нітро-, аміно-, тіолової, гідроксильної, алкілоксилової, алкілкарбоксильної, гало-заміщеної алкільної, де вищевказаний алкільний радикал містить від одного до шести атомів вуглецю тощо, а n дорівнює 0 або цілому числу від 1 до 3 , $R_3 = O$, $-OH$ або $-O(CO)R_6$, де R_6 визначено вище або є її фармацевтично прийнятною сіллю.

В іншому варіанті здійснення сполука є сполукою з формули III:



де штрихові лінії означають конфігурацію, суцільні трикутники використовуються для вказівки β -конфігурацію. В іншому варіанті здійснення у дорівнює 1 , x дорівнює 0 , а R_1 , R_2 та R_3 - гідроксильні групи.

Однією характерною сполукою є циклопентан-N-етил-гептанамід-5-цис-2-(3 α -гідрокси-5-феніл-1-транс-пентеніл)-3,5-дигідрокси[1 α , 2 β , 3 α , 5 α], також відома як біматопрост і доступна у продажу під назвою ЛУМІГАН® (LUMIGAN®) виробництва компанії "Аллерган, Інк." (Allergan, Inc.), штат Каліфорнія, США. Дана сполука має таку структуру:



Синтез вищевказаних сполук описаний у Патенті США № 5607978, який повністю включений шляхом посилання.

Ефективні кількості діючих речовин можуть бути визначені на основі стандартного "ноу-хау", проте залежатимуть від використаних сполук, частоти нанесення та необхідного результату. Сполука, як правило, коливається у межах від приблизно 1×10^{-7} до приблизно 50 % ваг./ваг. від композиції, в іншому варіанті здійснення - від приблизно $0,001$ до приблизно 50 % ваг./ваг. від композиції, а ще в одному варіанті здійснення - від приблизно $0,1$ до приблизно 30 % ваг./ваг. від композиції. Також включені діапазони від приблизно 10 - 50 % ваг./ваг.; приблизно 20 - 50 % ваг./ваг.; приблизно 30 - 40 % ваг./ваг. та приблизно 35 % ваг./ваг. ...

Фармацевтичні композиції, описані в цьому документі, можуть включати один або декілька інтенсифікаторів проникнення. Поняття "інтенсифікатори проникнення" включає будь-яку речовину, що сприяє перенесенню діючих речовин у їхню ділянку дії або підтримує їх у ділянці дії. Серед прикладів класів підходящих інтенсифікаторів проникнення - спирти, гліколі, жирні кислоти, ефіри, складні ефіри, оклюзивні речовини та поверхнево-активні речовини. Типові приклади цих класів подані нижче.

До спиртів входять, серед іншого, етиловий спирт, пропанол, N-пропанол, ізопропанол, бутиловий спирт, октанол, бензоловий спирт та ацетиловий спирт, в одному варіанті здійснення, як описано в Патенті США № 5789244, загальне зміст яких включено шляхом посилання. Жирні спирти можуть бути, наприклад, такими: стеариловий спирт та олеїловий спирт.

До гліколів належать, серед іншого, гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколь та інші гліколі з низькою молекулярною вагою, наприклад, гліцерин або тіогліцерин.

Жирні кислоти, ефіри і складні ефіри включають, серед іншого, олеїнову кислоту, пальмітолеїнову кислоту, насичену монокарбоксильну та дикарбоксильну кислоти з прямим ланцюгом C_4 - C_{20} , октанову та деканову кислоти, метиллаурат, етилолеат, поліетиленгліколь монолаурат, пропіленгліколь монолаурат, пропіленгліцерин дилаурат, гліцерин монолаурат, гліцерин моноолеат, ізопропіл n-деканат, октилдодецил міристант, діетиленглікольний моноетиловий ефір, діетиленглікольний монометиловий ефір та сполуки, де C_2 - C_4 алкановий діол або тріол заміщається одним або двома замісниками жирних ефірів.

Оклюзивні речовини включають, серед іншого, силікони, мінеральні олії та жири, кислоти з довгим ланцюгом, тваринні жири та олії, рослинні жири та олії, водонерозчинні полімери, парафін, парафінову олію, рідкий парафін, петролатум, рідкий петролатум, білий петролатум, жовтий петролатум, мікрокристалічний віск та церезин.

Поверхнево-активні речовини включають, серед іншого, полісорбат 20, 40, 60 і 80, TWEEN® (20, 40, 60, 80), POLOXAMER® (231, 182, 184), натрію додецилсульфат (SDS), лецитин, лізолецитин, нонілфеноксиполіоксіетилен, лізофосфатидилхолін, поліетиленгліколь 400, поліоксіетиленові ефіри, поліглікольєфірові поверхнево-активні речовини, ДМСО, лаурат натрію, лаурилсульфат натрію, цетилтриметиламонія бромід та бензалконію хлорид.

Додаткові інтенсифікатори проникнення будуть відомі фахівцям у даній галузі використання препаратів для місцевого застосування та/або описані у відповідних документах і літературі.

Варіанти здійснення, описані в цьому документі, також можуть включати речовини для збільшення в'язкості. Відповідні речовини включають, серед іншого, метилцелюлозу, полівініловий спирт, полівініловий піролідін, гіалуронову кислоту та хондроїтин сульфат.

Окремі варіанти здійснення, описані в цьому документі, можуть включати консерванти, серед яких - бензиловий спирт, бензалконія хлорид, хлоргексидин, хлоробутанол, метил-, пропіл- або бутилпарагідроксибензойні кислоти, фенілмеркурієві солі, включаючи, серед іншого, нітрат, хлорид, ацетат та борат і бетаїн.

Можуть бути включені різні інші добавки в композиції цього винаходу, крім зазначених вище. Серед них такі: антиоксиданти, в'язучі речовини, віддушки, розм'якшувачі, пігменти, барвники, зволожувачі, пропеленти та сонцезахисні речовини, а також інші класи матеріалів, наявність яких може бути бажаною з косметичної, медичної або іншої точки зору. Композиції та їхні сполуки також можуть містити міноксиділ та пропечію.

Композиції також можуть бути створені у виді композицій, що повільно вивільняються, таким чином, щоб активність діючих речовин підтримувалася протягом тривалого періоду часу між лікуванням.

Хоча окремі варіанти здійснення, описані в цьому документі, можуть включати кожний з компонентів, описаних вище, може знадобитися, щоб інші окремі варіанти здійснення "практично не повинні містити" один або кілька компонентів у різних комбінаціях. Вираження "практично не повинні містити", що використовується в цьому документі, означає, що компонент не додають до композиції і він не може бути присутнім у кількості, що перевищує приблизно 1 % ваг./ваг. з масовою часткою.

Не обмежуючи діапазон прямих винятків з попереднього пункту, окремі варіанти здійснення, описані в цьому документі, можуть практично не містити один або кілька таких речовин: біматопрост, карбомер, NaOH (s), TEA, етиловий спирт, гліцерин, діетиленгліколь, моноетиловий ефір, пропіленгліколь, полісорбат 20, полісорбат 40, полісорбат 60, полісорбат 80, PPG-5 цетет-20, олеїнова кислота, ізостеарил ізостеарат, ізопропіл міристант, дипропіленгліколь диметиловий ефір, діетиленгліколь, дипропіленгліколь, тригліцериди, каприлова/капринова кислота, бензиловий спирт, силікон та вода.

Усі компоненти композиції, описані в цьому документі, будуть добавлені в кількостях, прийнятних з дерматологічної точки зору. Вираження "прийнятний з дерматологічної точки зору" у цьому документі означає, що композиції або їхні компоненти підходять для використання при контакті зі шкірою людини, не викликаючи небажаної токсичності, несумісності, нестабільності, алергійних реакцій тощо. Відповідно до цього документа та застосовуючи до діючих і допоміжних речовин, поняття "приблизно" належить до варіацій у концентраціях, що вважаються біологічно еквівалентними.

Варіанти здійснення, описані в цьому документі, знаходять своє застосування на видах ссавців, включаючи людей і тварин. У людей сполуки варіантів здійснення, описаних у цьому документі, можуть застосовуватися без обмеження на шкірі черепа, обличчя, підборіддя, голови, лобка, верхньої губи, очей та повік. Композиції цих винаходів можуть використовуватися для лікування різних порушень, пов'язаних із втратою волосся, включаючи, серед іншого, такі:

вогнищева алопеція, телогенна алопеція, анагенна алопеція, рубцева алопеція та шрамова алопеція; порушення волосяного стрижня, наприклад, вузлуватий трихорексис, синдром ослабленого анагенного волосся, трихотиломанія та тракційна алопеція; інфекційні хвороби волосся, наприклад, стригучий лишай, себорейний дерматит та фолікуліт шкіри голови; генетичні порушення, наприклад, андрогенетична алопеція та пацієнти, в яких відбувається втрата волосся внаслідок хіміотерапії, гормонального дисбалансу (наприклад, такі стани щитовидної залози, як гіпофункція або гіперфункція щитовидної залози, вагітність, народження дитини, припинення прийому контрацептивів та зміни менструального циклу), грибкові інфекції шкіри черепа, наприклад, трихофітія, медичні препарати, що спричиняють втрату волосся, наприклад, антикоагулянти, препарати від подагри, депресії, для зниження високого артеріального тиску і деякі препарати для серця. Композиції цього винаходу можуть використовуватися для лікування втрати волосся, пов'язаної з іншими захворюваннями, наприклад, діабетом, вовчаком та поганим харчуванням, психічним і фізичним стресом, наприклад, після операції, хвороби або лихоманки, екологічними факторами і хімічними речовинами, що використовуються для обробки волосся (фарби, відтінювальні та вибілювальні засоби).

У тварин, вирощених для одержання шкір, наприклад, норка, композиції можуть наноситися на всю поверхню тіла для поліпшення загального вигляду шкіри з комерційних міркувань. Даний процес також можна використовувати з косметичних міркувань у тварин, наприклад, наносити на кожу собак та котів, що мають облісілі ділянки внаслідок парші або інших хвороб, що призводять до певної міри алопеції. Композиції і способи цього винаходу можуть застосовуватися пацієнтами, які страждають від втрати волосся, або здорових пацієнтів, які просто бажають прискорити ріст волосся на будь-якій частині тіла.

Композиції, описані в цьому документі, розроблені для місцевого застосування. Поняття "місцеве застосування", використане в цьому документі, включає нанесення описаного препарату на верхній шар шкіри або на волосся. Нанесення, як правило, слід здійснювати на ділянці необхідного росту волосся або поблизу неї.

Відповідно, необхідні рецептури або композиції включають, серед іншого, розчини, гелі, мазі, пінки, плівки, рідкі мазі, креми, шампуні, лосьйони, пасти, желе, спреї та аерозолі. Такі види рецептур можуть наноситися смужками, пластирами, аплікаторами або просоченими пов'язками, залежно від ситуації та частини тіла, яку слід обробити.

Як правило, композиції, описані в цьому документі, наносяться багаторазово в тривалий період часу на ділянку тіла, яку необхідно обробити. В окремих варіантах здійснення композиції, описаних в цьому документі, можуть включати одне або декілька нанесень щодня, одне або декілька нанесень щотижня, одне або декілька нанесень щомісяця, або одне, або декілька нанесень щорічно протягом періоду лікування, принаймні, один день, принаймні, один тиждень, принаймні, один місяць, принаймні, один рік або доти, доки лікування не продемонструє і не зберігатиме необхідний результат.

Композиції, описані в цьому документі, застосовуватимуть у безпечних та ефективних кількостях. Відповідно до цього документа, "безпечні й ефективні кількості" означатимуть кількість, достатню для того, щоб композиція забезпечила необхідний ефект стимулювання росту волосся при обґрунтованому співвідношенні користі та ризику, що супроводжує будь-яке медичне лікування. За результатами ретельної медичної оцінки, кількість застосованих діючих речовин може змінюватися залежно від станів, їхньої причини, тривалості лікування, окремих застосованих діючих речовин, їхньої концентрації, окремого застосованого наповнювача, загального стану здоров'я пацієнта, переносимості пацієнтом різних ефектів застосування, інших препаратів, що приймаються пацієнтом, та інших подібних факторів, відомих пацієнтові і лікуючому лікарю.

При щоденному застосуванні відповідна доза може включати, серед іншого, від приблизно 0,1 нг до приблизно 100 мг, від приблизно 1 нг до приблизно 10 мг щодня або при іншому варіанті здійснення - від приблизно 10 нг до приблизно 1 мг щодня.

Приклади деяких компонентів у відповідних концентраціях і з відповідними функціями наведені у Таблиці 1 нижче. Конкретні приклади деяких рецептур або композицій наведені у Таблиці 2.

Таблица 1

Приклади компонентів з функціями та діапазоном концентрації

Інгредієнт	Функція	Склад (%в/в з масовою часткою)
біматопрост	Діюча речовина	0,03-1,0
карбомер	Загусник	0,05-1,0
основа	Нейтралізатор	0,01-2,0
етиловий спирт	Інтенсифікатори проникнення	10-90
гліцерин		1,0-20
діетиленглікольний моноетиловий ефір		1,0-50
пропіленгліколь		1-50
полісорбат 20		0,1-5,0
полісорбат 40		0,1-5,0
полісорбат 60		0,1-5,0
полісорбат 80		0,1-5,0
PPG-5 цетет-20		0,1-5,0
олеїнова кислота		0,1-5,0
ізостеарил ізостеарат		0,1-10
ізопропіл міристат		0,1-10
дипропіленгліколь диметиловий ефір		1-50
діетиленгліколь		1-50
дипропіленгліколь		1-50
каприлові/капринові тригліцериди		0,1-10
бензиловий спирт	Консервант	0,1-2,0
силікон	Оклюзивна речовина	0,1-10
вода	Наповнювач	0-90

Таблица 2

Приклади композицій

Інгредієнт	Функція	Склад (% ваг./ваг. з масовою часткою)						
біматопрост	Діюча речовина	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
карбомер	Загусник	0,10	0,15	0,125	0,10	0,20	0,25	0,25
NaOH (s)	Нейтралізатор	0,035						
ТЕА	Нейтралізатор		0,22	0,18	0,15	0,22	0,38	0,38
етиловий спирт	Інтенсифікатори проникнення	15,0	15,0	30,0	30,0	60,0	60,0	50,0
гліцерин						5,0		
діетиленглікольний моноетиловий ефір		10,0	10,0	20,0				10
Пропіленгліколь					20			
полісорбат 20			4,0				4,0	4,0
вода	Наповнювач	74,8	70,5	49,595	49,7	34,48	35,27	35,27

Приклад І.

5 Препарати гелевих композицій біматопросту для стимулювання росту волосся на голові

10 Етиловий спирт зважують у посудину з відповідним середовищем, оснащену пристроєм для змішування, після чого добавляють біматопрост до етилового спирту і збовтують при помірній швидкості до розчинення біматопросту. В окрему змішувальну посудину наливають воду для ін'єкцій, гліцерин, діетиленглікольний моноетиловий ефір та пропіленгліколь і змішують до розчинення розчинників. Після цього розчин етилового спирту/біматопросту добавляють до водної суміші і змішують доти, доки компоненти не стануть однорідною сумішшю (приблизно 5 хвилин змішування). До вищевказаної суміші добавляють загусник карбомер і добре змішують

до розчинення, після чого добавляють основу для перетворення розчину в гель. Типові композиції, виготовлені відповідно до вищеописаного способу, наведені в Таблиці 3 нижче.

Таблиця 3

Препарати гелевих композицій біматопросту для місцевого застосування для стимулювання росту волосся на голові

Інгредієнт (% ваг./ваг. з масовою часткою)	Функція	Розчин біматопросту у 0,03 % (пропіленгліколю)	Розчин біматопросту 0,1 % (пропіленгліколю)	Розчин біматопросту 0,3 % (пропіленгліколю)	Розчин біматопросту 0,2 % (пропіленгліколю)
Біматопрост	Діюча речовина	0,03	0,1	0,3	0,2
Пропіленгліколь	Інтенсифікатор проникнення	10,0	10,0	10,0	10,0
діетиленглікольний моноетиловий ефір		10,0	10,0	10,0	10,0
Етиловий спирт		30,0	30,0	30,0	30,0
Гліцерин		2,0	2,0	2,0	2,0
Карбомер (Ultrez 10)	Загусник	0,15	0,15	0,15	0,15
Триетаноламін	Нейтралізатор	0,16	0,16	0,16	0,16
Очищена вода	Наповнювач	47,66	47,59	47,39	47,49

5 Приклад II. Обробка in vivo

Проводиться дослідження для систематичної оцінки появи волосся на голові і бровах у пацієнтів, які застосовують гелеві композиції біматопросту, як наведено у Таблиці 3. У дослідженні беруть участь 10 пацієнтів - 5 чоловіків і 5 жінок у віці в середньому 70 років (від 50 до 94 років). Кожен пацієнт щодня застосовує біматопрост для місцевого застосування на основі композиції 0,3 % ваг./ваг. біматопросту з Таблиці 3.

У дослідженні брали участь лише ті пацієнти, які застосовували біматопрост упродовж понад 3 місяців. Середня тривалість застосування гелевої композиції 0,3 % ваг./ваг. біматопросту до оцінки параметрів росту волосся або брів для контрольного та досліджуваного ока складає 129 днів (від 90 до 254 днів). Спостереження проведені під біомікроскопом із щільною лампою з великим збільшенням. Документація про відмінності між контрольною та досліджуваною ділянкою складена за допомогою камери, спеціальним чином адаптованої для використання з біомікроскопом із щільною лампою.

Результати спостережень такі:

Довжина волосся і брів: збільшення довжини волосся в обох групах регулярно перевіряється. Розходження в довжині коливається приблизно від 10 % до 30 %.

Кількість волосся і брів: збільшення кількості волосся перевіряється на голові і на бровах кожного пацієнта. Розходження в кількості волосся і брів коливається приблизно від 5 % до цілих 30 %. Незалежно від статистичної значимості, біматопрост з інтенсифікатором проникнення забезпечить кращі та/або швидші результати, ніж біматопрост без інтенсифікатора проникнення.

Вищевказані спостереження демонструють, що композиція 0,03 % ваг./ваг. біматопросту проникає в шкіру і волосся, що росте.

Приклад III. Крем для місцевого застосування.

Крем для місцевого застосування біматопросту 0,2 % готують таким чином: тегацид та спермацед плавлять разом при температурі 70-80 °С. Метилпарабен розчиняють у приблизно 500 г води, по черзі добавляють пропіленгліколь, полісорбат 80, біматопрост та інтенсифікатор проникнення, підтримуючи температуру 75-80 °С. Суміш метилпарабену повільно добавляють до розчину тегациду і спермацеду при постійному помішуванні. Добавляння здійснюють упродовж, принаймні, 30 хвилин з додатковим збовтуванням доти, доки температура не знизиться до 40-45 °С. Після цього добавляють достатню кількість води для доведення до остаточної ваги 1000 г, і препарат збовтують для підтримки однорідності до його охолодження і затвердіння.

Приклад IV. Крем для місцевого застосування.

Крем для місцевого застосування біматопросту 0,1 % ваг./ваг. готують таким чином: тегацид і спермацед плавлять разом при температурі 70-80 °С. Метилпарабен розчиняють у воді; по черзі додають пропіленгліколь, полісорбат 80, біматопрост та інтенсифікатор проникнення, підтримуючи температуру 75-80 °С. Суміш метилпарабену повільно добавляють до розчину тегациду і спермацеду при постійному помішуванні. Добавляння здійснюють упродовж, принаймні, 30 хвилин з додатковим збовтуванням доти, доки температура не знизиться до 40-45 °С. Після цього добавляють достатню кількість води для доведення до остаточної ваги 1000 г, і препарат збовтують для підтримки однорідності до його охолодження і затвердіння.

Приклад V. Мазь для місцевого застосування.

Мазь, що містить біматопрост 2.0 % ваг./ваг. готують таким чином:

Білий петролатум і шерстяний жир плавлять разом, додають зціджений рідкий петролатум. Біматопрост, інтенсифікатор проникнення, оксид цинку і каламін додають до рідкого петролатуму, що залишився, суміш подрібнюють до одержання дрібного однорідного порошку. Суміш збовтують з білим петролатумом, плавлять і прохолоджують доти, доки мазь не загусне. При інших варіантах оксид цинку та/або каламін можна не додавати, щоб композиція практично не містила оксиду цинку або каламіну.

Приклад VI. Мазь.

Мазь, що містить біматопрост 5 % ваг./ваг. та інтенсифікатор проникнення, готують шляхом додавання діючої речовини до світлого рідкого петролатуму. Білий петролатум плавлять разом з шерстяним жиром, проціджують і коректують температуру до 45-50 °С. Після цього додають розчин рідкого петролатуму, а мазь збовтують до затвердіння. Мазь можна розфасовувати в туби по 30 г.

Приклад VII. Спрей.

Водний спрей, що містить біматопрост 0,03 % ваг./ваг. та інтенсифікатор проникнення, готують таким чином. Біматопрост та інтенсифікатор проникнення розчиняють у воді, розчин, що вийшов, стерилізують шляхом фільтрації. Розчин асептично розливають у стерильні контейнери з насадкою, що розпорошує, для нанесення на маківку голови. Композиція описана нижче:

Таблиця 4

Спресва Композиція біматопросту з прикладу VII

Інгредієнт (% ваг./ваг. з масовою часткою)	Функція	Спрейова Композиція
Біматопрост	Діюча речовина	0,03
Пропіленгліколь	Інтенсифікатор проникнення	5
Діетиленглікольний моноетиловий ефір		5
Етиловий спирт		15
Світла мінеральна олія		-
Цетилстеариловий ефір 12		-
Гліцерин		1
Карбомер (Ultrez 10)	Загусник	-
Триетаноламін	Нейтралізатор	-
Очищена вода	Наповнювач	24
Гідрофторвуглець, вуглеводневий пропелент, CO ₂ або азот	Пропелент	49,97

Приклад VIII. Лосьйон.

Зразок біматопросту та інтенсифікатора проникнення розчиняють у наповнювачі N-метилпіролідону та пропіленгліколю для одержання лосьйону біматопросту 0,5 % ваг./ваг. для нанесення на шкіру голови та інші частини тіла для росту волосся.

Приклад IX. Аерозоль

Аерозоль, що містить масову частку біматопросту приблизно 0,1 % ваг./ваг. і інтенсифікатор проникнення, готують шляхом розчинення біматопросту та інтенсифікатора проникнення в чистому спирті. Розчин, що вийшов, фільтрують для видалення твердих часток та волокон. Даний розчин охолоджують до температури приблизно -30 °С. Охолоджену суміш дихлордифторметану та дихлортетрафторетану після цього додають до розчину. Склянки з темного скла об'ємом 13 мл, покриті пластиком, можуть бути наповнені в холодному стані по 11,5 г розчину, що вийшов, і закриті ковпачком. Аерозоль можна розпорошувати на шкіру голови та інші частини тіла для росту волосся.

Приклад X. Піна для місцевого застосування

Піну біматопросту 0,1 % ваг./ваг. для місцевого застосування готують таким чином: метилпарабен розчиняють у приблизно 500 г води; по черзі додають пропіленгліколь, полісорбат 80, біматопрост та інтенсифікатор проникнення, підтримуючи температуру 75-80 °С. Повільно додають суміш метилпарабену до тагесиду і спермацету при постійному

збовтуванні. Додавання необхідно здійснювати протягом, принаймні, 30 хвилин з додатковим збовтуванням доти, доки температура не знизиться до 40-45 °С.

Після цього додають достатню кількість води для доведення до остаточного об'єму 1000 г, а препарат збовтують для підтримки однорідності для охолодження і затвердіння.

- 5 Альтернативна композиція піни, підготовлена подібним чином, як показано в Прикладі X з Таблиці V, така:

Таблиця 5

Інгредієнт (% ваг./ваг. з масовою часткою)	Функція	Композиція піни
Біματοпрост	Діюча речовина	0,03
Пропіленгліколь	Інтенсифікатор проникнення	-
Діетиленглікольний моноетиловий ефір		5
Етиловий спирт		10
Світла мінеральна олія		6
Цетилстеариловий ефір 12		5
Гліцерин		-
Карбомер (Ultrez 10)	Загусник	-

Приклад XI. Присипка

- 10 Порошок сполучення біματοпросту та інтенсифікатора проникнення готують шляхом змішування в сухій формі з тальком у ваговому співвідношенні 1:1:10.

Приклад XII. Споріднені сполуки

- 15 Після процедур, описаних у попередніх прикладах, композиції подібним чином готують шляхом заміщення еквімолярної кількості сполуки з Таблиці 1 для біματοпросту, описаної у попередніх прикладах.

- 20 Якщо не зазначено інше, всі цифри, що виражають кількості інгредієнтів, такі властивості, як молекулярна вага, умови реакції тощо, використані в описі і пунктах формули винаходу, слід розуміти як змінені в усіх випадках терміном "приблизно". "Приблизно" означає варіації в концентраціях допоміжних речовин, що вважаються біоеквівалентними згідно з FDA та іншими регуляторними органами.

Приклад XIII

- 25 44-літній чоловік європеїдної раси, у якого відбувається втрата волосся внаслідок вогнищевої алопеції, наносить щодня перед сном композицію біματοпросту 0,1 % ваг./ваг. з Таблиці 3 упродовж 6 місяців. Через 3 місяці застосування пацієнт помітить ріст нового волосся, де раніше волосся не росло, а також потемніння фолікулів старого волосся. Спостереження за ростом нового волосся здійснюються під великим збільшенням за допомогою біомікроскопа з щільною лампою і за допомогою комп'ютерного аналізу зображень. Документація з розходжень між контрольними і досліджуваними ділянками виконана за допомогою камери, спеціально адаптованої для використання з біомікроскопом із щільною лампою.

- 30 Приклад XIV

- 35 37-літній чоловік європеїдної раси, який страждає від вогнищевих облісіння в чоловіків внаслідок андрогенетичної алопеції, наносить композицію біματοпросту 0,2 % ваг./ваг. з Таблиці 3 три рази в день на ділянки помітного стоншення волоссяного покриву. Через 63 дні застосування буде помітне посилення росту волосся, як і ріст нового волосся, що продемонстровано виміром при великому збільшенні на біомікроскопі із щільною лампою і за допомогою комп'ютерного аналізу зображень. Після встановлення успішних рівнів росту волосся пацієнт наносить композицію біματοпросту 0,2 % ваг./ваг. тільки два рази в тиждень.

Приклад XV

- 40 29-літня здорова жінка європеїдної раси бажає мати густіше волосся, попри те, що ніяких хвороб або хворобливих станів втрати волосся не було діагностовано лікарями. Пацієнтка наносить композицію біματοпросту 0,3 % ваг./ваг. з Таблиці 3 один раз у день доти, доки не спостерігатиметься інтенсивніший ріст волосся приблизно через три місяці застосування. Пацієнтка продовжує застосовувати композицію один раз у тиждень для підтримки інтенсивного росту волосся.

- 45 Приклад XVI

35-літній чоловік афро-американської раси, у якого діагностували синдром дегенерації фолікулів та пов'язану з цим втрату волосся, наносить композицію біματοпросту 0,03 % ваг./ваг.

з Таблиці 3. Композицію слід наносити двічі в день, ранком після душу та ввечері. Після 46 застосування спостерігається інтенсивніший ріст волосся і зняття симптомів синдрому фолікулярної дегенерації. Пацієнт продовжує застосовувати препарат протягом додаткових 6 місяців.

5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Композиція для росту волосся для місцевого застосування, яка включає щонайменше один інтенсифікатор проникнення і від 0,01 % ваг./ваг. до 5 % ваг./ваг. біматопросту, у сукупності з інтенсифікатором проникнення в окремих композиціях, адаптованих для місцевого нанесення на шкіру ссавців, яка **відрізняється** тим, що вказана композиція розроблена для місцевого застосування на шкірі, де інтенсифікатор проникнення містить комбінацію з першої групи інтенсифікаторів проникнення, яка включає етанол, пропіленгліколь і діетиленглікольний моноетиловий ефір, та другої групи інтенсифікаторів проникнення, яка включає ефективну кількість щонайменше двох сполук, вибраних з групи, яка включає моноолеату гліцерин, олеїнову кислоту і бензиловий спирт.
2. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить 1,0 % ваг./ваг. біматопросту.
3. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що композиція представлена в одній із форм, що вибрана з групи, яка включає розчини, гелі, мазі, пінки, плівки, рідкі мазі, креми, шампуні, лосьйони, пасти, желе, спреї та аерозолі.
4. Композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що композицію запаковано в набір з аплікатором для нанесення на шкіру.
5. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що друга група інтенсифікаторів проникнення включає моноолеату гліцерин, олеїнову кислоту і бензиловий спирт.
6. Спосіб стимулювання росту волосся, що включає місцеве нанесення композиції, що містить: щонайменше один інтенсифікатор проникнення, і біматопрост, де інтенсифікатор проникнення містить комбінацію з першої групи інтенсифікаторів проникнення, яка включає етанол, пропіленгліколь і діетиленглікольний моноетиловий ефір, та другої групи інтенсифікаторів проникнення, яка включає ефективну кількість щонайменше двох сполук, вибраних з групи, яка включає моноолеату гліцерин, олеїнову кислоту і бензиловий спирт.
7. Спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що біматопрост міститься у концентрації, що становить приблизно від 0,01 % ваг./ваг. до приблизно 5 % ваг./ваг.
8. Спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що композицію наносять щонайменше один раз на день на шкіру голови.
9. Спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що композицію наносять щонайменше один раз на день на шкіру голови для лікування будь-якого порушення, яке вибрано із групи, що складається з: осередкової алопеції, телогенної алопеції, анагенної алопеції, рубцевої алопеції та шрамкової алопеції, порушення волоссяного стрижня, вузлуватого трихорексису, синдрому ослабленого анагенного волосся, трихотиломанії і тракційної алопеції, інфекційних захворювань волосся, стригучого лишая, себорейного дерматиту, фолікуліту шкіри голови і андрогенетичної алопеції.
10. Спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що композицію наносять щонайменше один раз на день на шкіру голови та брови для пацієнтів, у яких відбувається втрата волосся внаслідок хіміотерапії, гормонального збою, грибкової інфекції голови, прийому антикоагулянтів, препаратів для лікування подагри, депресії, високого артеріального тиску і захворювань серця.
11. Спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що біматопрост міститься у концентрації, що становить 0,3 % ваг./ваг.
12. Спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що біматопрост міститься у концентрації, що становить 1,0 % ваг./ваг.
13. Спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що друга група інтенсифікаторів проникнення включає моноолеату гліцерин, олеїнову кислоту і бензиловий спирт.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601