



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 130 768** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **A 61 K 7/155, 31/185**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 94022017/14, 28.10.1992
(30) Приоритет: 30.10.1991 US 785,032
(46) Дата публикации: 27.05.1999
(56) Ссылки: 1. US 4207315, 1980. 2. Вестник дерматологии и венерологии, N 9, 1989, с.61 - 63. 3. Лечение кожных болезней. Руководство для врачей. /Под ред. А.Л.Машкиллейсона. - М.: Медицина, 1990, с.470.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 28.04.94
(86) Заявка РСТ: US 92/09128 (28.10.92)
(87) Публикация РСТ: WO 93/08790 (13.05.93)
(98) Адрес для переписки: 103735, Москва, ул.Ильинка 5/2, Союзпатент

(71) Заявитель:
Дзе Джиллет Компани (US)
(72) Изобретатель: Дуглас Шандер (US),
Ф.Юджин Хэррингтон (US), Мэри Клэр Уитмор (US)
(73) Патентообладатель:
Дзе Джиллет Компани (US)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ АКНЕ ИЛИ ПСЕВДОФЛЛИКУЛИТА БОРОДЫ, СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КОМПОЗИЦИИ, ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА ФЕРМЕНТА ОРНИТИНДЕКАРБОКСИЛАЗЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АКНЕ ИЛИ ПСЕВДОФЛЛИКУЛИТА БОРОДЫ

(57) Реферат:
Изобретение относится к медицине и касается лечения акне или псевдофолликулита бороды. Способ лечения заключается в нанесении на кожу композиции, содержащей 2-(дифторметил)-2,5-диаминопентановую кислоту, в количестве от 1 до 20% по весу указанной композиции и нетоксичный фармакологически приемлемый носитель. Способ получения композиции для лечения

заключается в смешивании ингибитора фермента орнитиндекарбоксилазы-2-(дифторметил)-2,5-диаминопентановой кислоты с нетоксичным фармакологически приемлемым носителем. Применение указанного ингибитора фермента эффективно уменьшает интенсивность симптомов заболеваний у пациентов при минимальных или при полном отсутствии нежелательных побочных эффектов. 3 с. и 2 з.п. ф-лы.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 130 768** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **A 61 K 7/155, 31/185**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 94022017/14, 28.10.1992
(30) Priority: 30.10.1991 US 785,032
(46) Date of publication: 27.05.1999
(85) Commencement of national phase: 28.04.94
(86) PCT application:
US 92/09128 (28.10.92)
(87) PCT publication:
WO 93/08790 (13.05.93)
(98) Mail address:
103735, Moskva, ul. Il'inka 5/2, Sojuzpatent

(71) Applicant:
Dze Dzhillet Kompani (US)
(72) Inventor: Duglas Shander (US),
F.Judzhin Khehrrington (US), Mehri Klehr
Uitmor (US)
(73) Proprietor:
Dze Dzhillet Kompani (US)

(54) **METHOD AND ORNITINE DECARBOXYLASE ENZYME INHIBITOR APPLICATION FOR TREATING THE CASES OF ACNE OR BEARD PSEUDOFOLLICULITIS, METHOD FOR PRODUCING COMPOSITION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: method involves applying composition having 2-(difluoromethyl)-2,5-diamine pentane acid in the amount of 1-20% by mass of the mentioned composition and pharmacologically permissible carrier. Method for producing

the composition involves mixing ornitine decarboxylase enzyme inhibitor (2-(difluoromethyl)-2,5-diamine pentane acid) with nontoxic pharmacologically permissible carrier. EFFECT: enhanced effectiveness of disease symptom reduction. 5 cl

Изобретение относится к лечению акне и псевдофолликулита бороды (ПФБ) местным нанесением композиций, содержащих материалы, способные ингибировать действие фермента орнитиндекарбоксилазы (ОДК). В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения такие ингибиторы применяют с антиандрогеном или ретиноидом.

Несмотря на то, что механизм, приводящий к возникновению акне, неизвестен, для лечения этого состояния среди прочих способов в основном предлагают антиандрогены, ретиновую кислоту, стероиды и антибиотики, как описывается в U.S. Patent NO. 4 139 638; 4 161 540; 4 191 775; 4 344 943; и в West German OZS N 2 840 144.

ПФБ связан с удалением волос путем бритья или выдергивания. Его лечат с помощью таких процедур, как использование электрических зажимов или депиляторов для удаления волос или местным применением тетиноина (ретинона-А), пероксида бензоила, хлоргидроксифинолина, хлоралкилфенолов, фосфолипидов в сочетании с маслом из пророщенной пшеницы и витамином Е, альфа-гидроксикислот, салициловой кислоты в сочетании с глюкокортикоидами и серой, как показано, например, в патентах США N 4228163; 4463016; 4525344; 4775530 и 4944939 и в публикации Klingman и др., Arch. Dermatol. том 107, 551-52 (1973).

Многие способы лечения ПФБ, и, особенно, акне, имеют такие серьезные побочные эффекты, что применение этих способов можно оправдать только в самых тяжелых случаях; остальные же способы лечения обладают ограниченной эффективностью.

Соединение 2-(диформетил) орнитин (ДФМО, 2-(диформетил)-2,5-диаминопентановая кислота и другие ингибиторы орнитиндекарбоксилазы были предложены для применения при лечении раковых и некоторых доброкачественных заболеваний, таких как эритродермия, псориаз и некоторые формы дерматитов и т.д., как описано Splinter и др., Eur. J. Cancer and Clin. Oncology, том 22: 1-E, 61-67 (1985); McCullough и др. J. Investig. Dermatology, том 85, 518-521 (1985) McCullough и др., J. Investig. Dermatology, том 81, 388-392 (1983), Kousa и др., Acta Dermatovenereol. (Stockholm) том 62, 221-224 (1982) и U.S. Patent 4207315.

Было обнаружено, что местное применение цитостатического нетоксического агента, такого как 2-(диформетил)-2,5-диаминопентановая кислота, (d-диформетилорнитин, ДФМО), который ингибирует активность фермента орнитиндекарбоксилазы, может эффективно уменьшать интенсивность симптомов или бороться с акне и/или ПФБ у пациентов при минимальных или при полном отсутствии нежелательных побочных эффектов. ДФМО можно применять в сочетании с местно активными подавляющими себорею агентами, такими как антиандроген или ретиноид, ради дополнительного благоприятного эффекта этих агентов. Предпочтительными ингибиторами орнитиндекарбоксилазы, которые можно использовать в дополнение к

ДФМО, являются альфа-этинилорнитин; 6-гептин-2,5-диамин; и сложные эфиры (Е)-2-форметилдегидроорнитина. При выборе ингибиторов ОДК для применения в практике настоящего изобретения важно избегать тех из них, которые обладают нежелательными вторичными фармакологическими эффектами, как, например, 5-гексин-1,4-диамин. Ингибиторы орнитиндекарбоксилазы растворяют или диспергируют в стандартных нетоксичных фармакологически приемлемых средствах или носителях, которые могут быть в форме лосьона, крема, мази или карандаша; в то время как точная концентрация ингибитора во вспомогательном средстве или носителе не является основополагающей, в целом, желательно, чтобы композиция содержала от 1 до 20% ингибитора по весу, так, чтобы ее можно было наносить на подвергаемые лечению участки кожи пациента, страдающего акне или ПФБ, в частности, на воспаленные участки или пустулы, в количестве от 40 до 800 микрограммов на квадратный сантиметр. Композиция предпочтительно наносится только на пустулы, пузырьки или воспаленные участки кожи, хотя и не обязательно избегать попадания препарата на соседние участки.

Среди антиандрогенов, которые можно применять вместе с ингибиторами ОДК, можно упомянуть ципротерона ацетат, хормадина ацетат, 17-альфа-пропилтестостерон, 17-альфа-аллилтестостерон, α - α -трифтор-2-метил-4'-нитро- α -пропионтолуиди D, 6h-бром-17 β -гидрокси-17 α -метил-4-окса-5 α -андростан-3-он, 17 β -ацетокси-4 α , 5-цикло-А-гомо-В-нор-5 α -андрост-1-ен-3-он и спиронолактон. Для минимизации изменений других андроген-опосредованных функций организма через системное действие предпочтительно применять 17-альфа-пропилтестостерон или 17-альфа-аллилтестостерон.

Следующие примеры служат иллюстрацией характера настоящего изобретения, не ограничивая собой рамок настоящего изобретения.

Пример 1

Десять женщин, страдающих легкой или умеренно тяжелой формой акне, лечили себя самостоятельно дважды в день в течение 6 месяцев средством на водной основе (68% воды, 16% этанола, 5% пропиленгликоля, 5% дипропиленгликоля, 4% бензоилового спирта и 2% пропиленкарбоната), содержащим 10 г ДФМО на 100 мл композиции. Дерматологическое наблюдение осуществлялось дерматологом, который отмечал состояние кожи до лечения, спустя 12 и 24 недели от начала лечения и спустя 12 недель после окончания лечения. У девяти из десяти пролеченных женщин наблюдалось значительное улучшение состояния акне. Из этих девяти пациентов у четверых произошло полное разрушение акне в течение 12 недель, у 5-й, которая не проходила обследования по истечении 12 недель, наблюдалось полное очищение кожи спустя 24 недели. Еще четверо пациентов, у которых не произошло полного исчезновения акне, продемонстрировали заметное прогрессирующее улучшение в течение курса лечения. После прекращения лечения спустя 20 недель осуществлялось продолжительное

наблюдение за девятью из десяти пациентов, включая восемь из них, которые поддавались лечению. Это наблюдение после лечения установило, что семеро из восьми пациентов имели рецидив акне после прекращения лечения. Полное выздоровление или заметное улучшение состояния акне у 9 из 10 пациентов после лечения ДФМО, и его рецидив после прекращения лечения демонстрируют эффективность ДФМО.

Пример 2

Девять женщин, страдающих псевдофолликулитом, осуществляли самостоятельное лечение и наблюдались так же, как в примере 1. У пятерых наступило полное очищение кожи, у четырех из них - в течение 12-ти недель. Еще четверо показали прогрессирующее улучшение в течение 24 недель лечения. Из девяти женщин с псевдофолликулитом шестеро были из группы примера 1, которые страдали также акне. Из этих шестерых женщин, страдавших как акне, так и псевдофолликулитом, трое полностью выздоровели от обоих состояний, а остальные трое показали существенное улучшение обоих состояний.

Формула изобретения:

1. Способ лечения пациентов, страдающих акне или псевдофолликулитом бороды, включающий нанесение на кожу пациента композиции, содержащей ингибитор

фермента орнитиндекарбоксилазы в нетоксичном фармакологически приемлемом носителе, отличающийся тем, что указанный ингибитор является

5 2-(дифторметил)-2,5-диаминопентановой кислотой и присутствует в количестве от 1 до 20% по весу указанной композиции.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанный пациент страдает акне.

10 3. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанный пациент страдает псевдофолликулитом бороды.

15 4. Способ получения композиции для лечения акне или псевдофолликулита бороды, включающий выбор ингибитора фермента орнитиндекарбоксилазы и смешивание указанного ингибитора в количестве, эффективном для указанного лечения, с нетоксичным фармакологически приемлемым носителем, отличающийся тем, что в качестве указанного ингибитора используют

20 2-(дифторметил)-2,5-диаминопентановую кислоту в количестве 1 - 20% по весу указанной композиции.

25 5. Применение ингибитора фермента орнитиндекарбоксилазы в качестве средства для лечения акне или псевдофолликулита бороды, причем указанный ингибитор является

2-(дифторметил)-2,5-диаминопентановой кислотой.

30

35

40

45

50

55

60