Настоящее изобретение относится к эффективному лечению псориаза и других дерматологических заболеваний с использованием локального нанесения иммунодепрессивного агента. Предпочтительный состав не позволяет агенту в существенном количестве проникать в кровеносную или иную циркуляционную систему.

Дерматологические заболевания могут вызывать у пациента дискомфорт и различные расстройства, поэтому требуют эффективного надежного лечения. Некоторые дерматологические заболевания, в частности псориаз, алопеция, красный плоский лишай, красная волчанка, гангренозная пиодермия, витилиго и заболевания типа "трансплантант против хозяина", вызываются повышенной активностью иммунной системы. Причиной других заболеваний могут быть бактериальные или пустулезные кожные инфекции.

Дерматологические заболевания, вызываемые повышенной активностью иммунной системы, можно лечить с помощью таких иммунодепрессивных макролидов, как, например, сиролим (рапамицин), FK506 (такролим) или SDZ ASM 981. Заболевания, которые вызываются бактериями или представляют собой более глубокие кожные инфекции, в частности обыкновенные угри (acne vulgaris) и hidranitis suppcurativa, можно лечить макролидными антибиотиками, например эритромицином, азитромицином и кларитромицином. Указанные препараты можно наносить локально в виде кремов и лосьонов или принимать перорально.

Псориаз поражает 2,4% населения, и современное понимание патогенеза этого заболевания говорит о том, что его инициатором являются иммуноциты. Вместе с кераноцитами они взаимно стимулируются и активируются, вырабатывая цитокины, TGFa, IL-6 и IL-8 из лимфоцитов. Это приводит к гиперпрофилерации эпидермиса с быстрым 36-часовым циклом транзиторного усиливающегося отделения кераноцитов.

FK506 - макролидный антибиотик, который имеет частичную гомологию с сиролимом. Исследование на моделях показало, что он обладает некоторой эффективностью при локальной терапии контактного дерматита, атопического дерматита и в меньшей степени - псориаза. Циклоспорин также известен как эффективное средство для лечения широкого круга кожных заболеваний. Однако полезность этих препаратов ограничивают их потенциальные побочные эффекты, которые возникают в результате систематического приема.

Другие формы лечения дерматологических нарушений могут включать локальное применение стероидов, однако, они имеют нежелательные эффекты, в частности необратимую атрофию и пурпуру.

Один из факторов, которые рассматриваются при лечении организма человека и животных, заключается в том, чтобы медикамент оказывал максимально возможное воздействие только на пораженный участок. Хорошо известно, что содержание циркулирующих препаратов следует поддерживать как можно более низким, чтобы избежать нежелательных мутаций. Так, например, одна из проблем при локальном нанесении медикаментов на кожу состоит в том, что медикамент стремится проникнуть под кожу и обосноваться в системе циркуляции крови. Такой эффект является нежелательным при лечении дерматологических заболеваний.

Как описано, например, в EP-A-0533433, макроциклический лактоновый антибиотик рапамицин уже использовался локально для лечения таких кожных заболеваний, как псориаз и дерматит. Однако не было сделано ни одной попытки уменьшить количество рапамицина, проникающего сквозь кожу в общую систему организма. Не рассматривался также вопрос об уменьшении уровня циркулирующего рапамицина или иного макролидного препарата при обеспечении терапевтически эффективного лечения различных кожных заболеваний.

Мы установили, что этого можно достичь путем добавления к таким препаратам модулятора проницаемости. Усилители проницаемости широко известны как класс лекарственных препаратов, способствующих транслокации, однако, их задачей является увеличение потока препарата, проникающего сквозь кожу. В отличие от этого, модулятор проницаемости обладает способностью пропускать препарат сквозь кожу, в частности сквозь ороговевший слой, однако, без существенного прохождения сквозь эпидермис в общие системы (например, в кровеносную или лимфатическую систему).

Известно также, что иммунодепрессивные агенты при пероральном приеме и стероиды при локальном нанесении можно использовать для лечения дерматологических заболеваний, в частности псориаза или экземы. Однако их действие часто является неспецифическим, что приводит к нежелательным побочным эффектам. Поэтому представляется желательным разработать состав для локального введения иммунодепрессивного агента, который предпочтительно оказывает влияние только на пораженные участки и не подвергает существенному воздействию общие системы организма, снижая тем самым вредные побочные эффекты.

Сиролим - макроциклический лактоновый антибиотик, который вырабатывается микроорганизмом Streptomyces hygroscopicus, известный высокой иммунодепрессивной активностью. Сиролим действует посредством специфического связывания семейства цитозольных иммунофилинов, которые называют связующими протеинами FK (FKBP). Комплекс сиролим-FKBP действует, по меньшей мере, в трех направлениях. Во-первых, путем блокирования активации фосфорилирования киназы p70 s6, фермента, действующего на рибосомальную подгруппу 40S белка s6, снижая при этом эффективность трансляции. Во-вторых, путем предотвращения

активации специфических факторов удлинения, которые требуются для синтеза белка. В-третьих, он подавляет ферментную активность циклина в зависимости от комплекса киназы и cdK-циклина E, образующего одну из плотных регуляций перехода G1/S при делении клеток за счет подавления нормального катаболизма ингибитора p27 cdk, за которым следовала бы стимуляция IL-2.

В-третьих, он подавляет ферментную активность циклина в зависимости от комплекса киназы и cdK-циклина E, образующего одну из плотных регуляций перехода G1/S при делении клеток за счет подавления нормального катаболизма ингибитора p27 cdk, за которым следовала бы стимуляция IL-2. Сиролим имеет преимущество перед другими иммунодепрессивными агентами при лечении псориаза, поскольку он оказывает подавляющее воздействие на пролиферацию кераноцитов. Лабораторные эксперименты показали, что это подавляющее воздействие имеет место в диапазоне концентраций 3-10 мкг/мл.

Согласно одному аспекту изобретения предложен состав для местного лечения дерматологического заболевания, при этом указанный состав содержит иммунодепрессивный макролид или его фармакологически приемлемый аналог, производное или пролекарство на их основе и отличается тем, что содержит также модулятор проницаемости, при этом иммунодепрессивный макролид или фармакологически приемлемый аналог, их производное или пролекарство на их основе присутствуют в таких относительных количествах, что при нанесении на кожу терапевтической дозы оказывается минимальное воздействие на общую систему организма.

Под термином "минимальное воздействие на общую систему организма" понимается, что количество основного активного компонента, определяемое в потоке крови, предпочтительно меньше, чем 0,3 нг/мл в период от 4 до 24 ч после приема, более предпочтительно ниже 0,1 нг/мл в течение того же периода.

Согласно изобретению иммунодепрессивный макролид выбирают из группы, включающей сиролим, FK506 или SDZ ASM 981. Сиролим является предпочтительной основой, поскольку он представляет собой также эффективный антибиотик, который полезен для микробиологического предохранения состава. Микробиологические свойства сиролима также полезны для лечения псориаза скальпа и флексурального псориаза, себорейной экземы и вторичной атопической экземы.

В соответствии с изобретением модулятор проницаемости является алкановой или алкеновой кислотой, которая предпочтительно содержит от 6 до 20 атомов углерода, в частности каприновой кислотой, октановой кислотой, олеиновой кислотой или одной из кислот олеинового ряда или указанными кислотами с промежуточной длиной цепи. При этом если иммунодепрессивный макролид представляет собой FK506, то модулятор проницаемости не является олеиновой кислотой. Модулятор проницаемости способствует проникновению иммунодепрессивного макролида через ороговевший слой - основной барьер для проникновения лекарственных препаратов. Ороговевший слой представляет собой совокупность сгруппированных плоских каркасов клеток, заполненных кератином и распределенных в среде липидных однослойных структур и воды. Добавление к составу модулятора проницаемости приводит к частичному разрушению компонентов барьера, в частности липидных структур. При этом можно получить некоторый градиент распределения лекарственного препарата по толщине ороговевшего слоя, что способствует диффузии иммунодепрессивного макролида через ороговевший слой в живой эпидермис. Относительные концентрации макролида и модулятора проницаемости выбирают таким образом, чтобы получить лишь частичное проникновение через кожу; иммунодепрессивные макролиды достигают зон, которые требуют лечения, однако, существенного поглощения указанных препаратов в общую систему циркуляции не происходит, поэтому снижается вероятность побочных эффектов общей системы.

Обычно модулятор проницаемости используют в сочетании с системой растворителей, которая включает ароматический спирт, в частности фенилалканол или биологически допустимое производное бензола с примесью моноглицеридов и/или сложного эфира жирной кислоты (например, изопропилмиристат) или без указанной примеси. Другие применяемые растворители включают бензальдегид, бензилбензоацетат и ацетон. При этом сочетание растворителя и модулятора проницаемости оптимизирует прохождение иммунодепрессивного макролида через ороговевший слой.

Предпочтительная концентрация иммунодепрессивного макролида составляет не более 10% по массе состава. Более предпочтительная концентрация иммунодепрессивного макролида составляет либо от 0,5 до 5,9%, либо от 6 до 12% по массе. Еще более предпочтительная концентрация иммунодепрессивного макролида составляет либо от 1 до 5% либо от 6 до 8% по массе. Концентрация от 0,05 до 2% является самой предпочтительной для лечения экземы. Термин "% по массе", используемый здесь, относится к "% по массе конечного состава".

Предпочтительно иммунодепрессивный макролид, аналогичное производное или пролекарство в указанных выше диапазонах концентраций используют в составе агента, содержащего модулятор проницаемости, при этом концентрация модулятора проницаемости составляет от 0,1 до 60% по массе. Более предпочтительная концентрация модулятора проницаемости составляет либо от 0,1 до 39,9%, либо от 40 до 80% по массе. Еще более предпочтительная

концентрация модулятора проницаемости составляет либо от 0,1 до 19,9%, либо от 20 до 39,9%, либо от 40 до 60%.

Предпочтительно иммунодепрессивный макролид и модулятор проницаемости используют в определенном составе в сочетании с системой растворителей, при этом концентрация системы растворителей составляет от 5 до 90% по массе. Более предпочтительная концентрация системы растворителей составляет либо от 0,1 до 49,9%, либо от 50 до 90% по массе. Еще более предпочтительная концентрация системы растворителей составляет либо от 0,1 до 19,9%, от 20 до 39,9%, от 40 до 69,9%, либо от 70 до 90% по массе.

В составе предпочтительно присутствует сгущающий агент. Если состав подлежит локальному применению, то он должен обладать соответствующей консистенцией. Для этой цели возможно добавление сгущающих агентов, в частности цетостеарилового спирта или поставляемого на рынок белого мягкого парафина медицинской чистоты. Они могут снизить проникновение иммунодепрессивного агента, однако, являются необходимыми для эффективности применения. Составы согласно изобретению особенно пригодны для лечения заболеваний скальпа.

Кроме жидких и твердых носителей, указанных выше, составы согласно изобретению могут дополнительно включать один из следующих компонентов: отдушки, смазывающие вещества, вещества, повышающие растворимость, суспендирующие агенты, наполнитель и вещества, повышающие скольжение.

Состав может быть также растворен или суспендирован в любом фармацевтически допустимом жидком носителе или связующем, в частности в воде или в фармацевтически допустимом масле или жире. Такой жидкий носитель или связующее может содержать другие фармацевтически допустимые добавки, в частности вещества, повышающие растворимость, эмульгаторы, буферы, консерванты, суспендирующие агенты, сгустители, красители, регуляторы вязкости, стабилизаторы или осморегуляторы.

Ниже дается описание изобретения со ссылками, приведенными только в качестве пояснения, на следующие примеры, таблицы и фигуры, прилагаемые к описанию.

Фиг. 1 - графическое представление зависимости потока (мкг/ч/см^2) сиролима (y) через ороговевший слой от изменения соотношения каприновой кислоты и бензилового спирта, где x - процентное содержание каприновой кислоты в бензиловом спирте.

Фиг. 2 - графическое представление зависимости потока (мкг/ч/см^2) сиролима (y) через ороговевший слой от изменения соотношения октановой кислоты и бензилового спирта, где x - процентное содержание октановой кислоты в бензиловом спирте.

Фиг. 3 - графическое представление зависимости потока (мкг/ч/см^2) сиролима (y) через ороговевший слой от изменения соотношения олеиновой кислоты и бензилового спирта, где x - процентное содержание олеиновой кислоты в бензиловом спирте.

Фиг. 4 - графическое представление зависимости потока (мкг/ч/см^2) сиролима (y) через ороговевший слой от изменения концентрации (мг/мл) (x) сиролима при постоянном соотношении каприновой кислоты и бензилового спирта.

Фиг. 5 - графическое представление результатов клинических показателей (y), полученных после применения состава, содержащего сиролим, на участках (□) и на контрольных участках (▨) в примере 3.

Фиг. 6 - графическое представление разности клинических показателей после применения состава с сиролимом в примере 3, где y - количество субъектов в каждой группе. Положительный показатель (x) указывает на улучшение в результате применении активного состава.

Фиг. 1-4 получены при лабораторных исследованиях. Результаты были использованы для оптимизации концентрации сиролима и соотношения между содержанием усилителя проницаемости и растворителя в составах, применявшихся в экспериментах на живых объектах.

Пример 1.

Приготовили состав, содержащий 8% сиролима и 92% наполнителя из каприновой кислоты (50%) и бензилового спирта (50%). Состав испытали в опытах с одинарным нанесением на четырех субъектах с нормальной кожей. Через 4, 7 и 24 ч после нанесения состава брали пробы венозной крови, при этом, используя методику MSGCMS, которая позволяет определять содержание сиролима от 0,1 нг/мл, не обнаружили в пробах существенного уровня сиролима.

Параллельно через 7 ч субъектам сделали биопсию кожи. Образцы биопсии приклеили к предметному стеклу и последовательно рассекли горизонтально на 4 слоя толщиной 0,7 мм каждый и экстрагировали в ацетонитриле. Результаты приведены в табл. 1.

В табл. 1 показана концентрация сиролима в ткани через 7 ч после нанесения состава из каприновой кислоты и бензилового спирта (50:50), содержащего 8% сиролима. Каждое горизонтальное сечение кожи имело толщину 0,7 мм. В соответствии с этим, например, сечение кожи, обозначенное 2, представляло собой горизонтальный слой, удаленный от поверхности кожи на 0,7 -1,4 мм.

Сечение кожи 1=поверхность	Концентрация сиролима, мкг/мг			
	A	B	C	D
1	0,059	0,288	0,301	0,216
2	Не определяли	0,108	0,144	0,126
3	0,255	0,173	0,339	0,256
4	0,239	0,214	0,370	0,241

Пример 2.

Состав с сиролимом (2,2%) в наполнителе, содержащем 40% изопропилмиристата, 10% бензилового спирта и 50% каприновой кислоты, испытали в опытах с одинарным нанесением на трех субъектах с нормальной кожей. Через 4, 7 и 24 ч после нанесения состава брали пробы венозной крови, при этом, используя методику MSGCMS, не обнаружили в пробах существенного уровня сиролима.

Через 7 ч двум субъектам сделали биопсию кожи. Образцы рассекли параллельно поверхности, получив верхнюю и нижнюю половину, примерно соответствующие эпидермису и дерме. Кожу гомогенизировали с ацетонитрилом и определили концентрацию сиролима методом жидкостной хроматографии высокого давления. Результаты представлены в табл. 2.

В табл. 2 показана концентрация сиролима в ткани через 7 ч после нанесения состава из каприновой кислоты, изопропилмиристата и бензилового спирта (50:40:10), содержащего 2,2% сиролима.

Уровень сегмента кожи	Концентрация сиролима, мкг/мг	
	Субъект А	Субъект Б
Верхний (1)	0	1,5
Нижний (2)	0,333	0,5

Пример 3.

Двойное слепое лево-правое сравнение влияния локального нанесения сиролима в составах, описанных в примерах 1 и 2, провели на 24 пациентах, страдающих хроническим (более 3 месяцев) пятнистым псориазом. (В конечном счете, опыты проводили на 22 из 24 пациентов). В течение первых 6 недель обрабатывали одинарное пятно, выбранное в качестве целевого объекта, составом с более низкой активностью из примера 2. Затем активность лечения увеличили с помощью состава из примера 1 с более высоким содержанием действующего компонента и продолжали лечение в течение 6 недель до получения однозначного улучшения с одной стороны объекта.

В исследовании участвовали взрослые пациенты со стабильным, четко разграниченным хроническим пятнистым псориазом, при этом были выбраны два хорошо соответствующих, контралатеральных сравнимых пятна площадью около 50 $см^2$, расположенные на противоположных сторонах тела. Все субъекты были старше 18 лет, могли наносить кремы и не имели существенных медицинских нарушений. Трансаминаза не более чем в 2 раза превышала верхний предел нормы, и среди выбранных субъектов, вероятно, не было таких, кто мог проводить длительное время при солнечной погоде на открытом воздухе в течение 6-12 недель эксперимента.

Перед началом эксперимента был двухнедельный период промывки, когда к пораженным целевым объектам прикладывали только успокоительные смягчающие вещества.

Лечение рандомизировали и проводили двойным слепым методом. Опытные составы наносили 2 раза в день, предварительно тщательно вымыв руки. На одно пятно постоянно наносили активный состав, в то время как на другое пятно с противоположной стороны тела постоянно наносили контрольный состав, содержащий только основу из наполнителей. В качестве целевых зон выбирали плечо или локоть, поскольку перекрестное загрязнение на этих участках менее вероятно.

Оценку результатов проводили на 0, 2, 4 и 6 неделе при лечении препаратом с низкой активностью и на 8, 10 и 12 неделе для состава с высокой дозой при условии отсутствия признаков или лабораторных подтверждений токсичности. Оценку клинических показателей производили при каждом посещении, при этом объектные участки отслеживали от начала до окончания лечения. По окончании или отмене лечения делали биопсию с активных и контрольных участков. В случае побочных эффектов, в частности появления реакции на нанесение составов, биопсию не делали, поскольку такие эффекты оказали бы влияние на результаты измерений.

Кроме того, пораженные участки субъективно оценивали по шкале 0-8 баллов с интервалом в 2 недели с точки зрения эритемы, уплотнения и шелушения. По окончании каждого периода лечения (составами с низкой и высокой активностью) проводили объективные измерения положительной динамики на обоих пораженных участках. Они включали измерение толщины пораженных участков методом импульсного ультразвукового сканирования А и измерение эритемы с помощью отражательного эритемометра, при этом оба измерения усредняли по пяти точкам для каждого участка, пораженного псориазом, и проверяли достоверность, используя предыдущее исследование, которое выполняли с помощью бетаметасомы, используемой в качестве эталона.

При каждом посещении делали полный анализ крови, биохимические исследования, в том числе мочевины, электролитов, ферментов печени, билирубина, кальция, магния, мочевой кислоты, глюкозы, амилазы, мышечных ферментов, липидов и холестерина. Содержание сиролима определяли во время терапевтического лечения через каждые 2 недели. Образцы, содержащие сиролим, хранили при -80°С и направляли в центральную исследовательскую лабораторию на анализ LC/MS/MS по методике Wyeth Ayerst.

В образцах биопсии измеряли толщину эпидермиса и делали иммуногистохимический анализ иммунопероксидазы с использованием следующих антител для определения количества клеток слепым образом.

Так, антитело Ki-67 использовали для измерения гиперпролиферации в эпидермисе, а вспомогательные лимфоциты CD4 использовали

для измерения автоиммунной активности, которая вызывает псориаз.

Подсчет клеток в тканях производился автоматически с помощью компьютера, обеспечивающего анализ изображений (Seescan). Полученные данные анализировали с помощью критерия Т Стьюдента для парных данных и критерия Уилкоксона.

Сравнение конечных показателей активного лечения по отношению к плацебо дало значимость 0,032 по критерию Т или 0,0457 по критерию Уилкоксона, см. табл. 3 и фиг. 5 и 6. Измерения эритемы и ультразвуковые кривые не имели существенного отличия. 3 из 22 пациентов имели контактную чувствительность к локальному нанесению препаратов, один - к бензиловому спирту, один - к сиролиму и один - к обоим указанным компонентам.

Пробы с антителами Ki-67 показали значимое уменьшение количества пролиферирующих клеток от средней величины 83/мм^3 на контрольных участках до 55/мм^3 с сиролимом (рапамицин), что дает значимость Р-0,027 (критерий Т). При определении количества клеток с помощью CD4 полученные усредненные значения составляли 61/мм^3 для контрольных участков и 32,7/мм^3 для участков, подвергавшихся лечению рапамицином, что дает значимость Р-0,026 (критерий Т). Критерий Т был непарным из-за отсутствия отдельных образцов.

В табл. 3 показана клиническая реакция на локальное нанесение сиролима. Клинический показатель измеряли по шкале 0 - 24, где более высокие значения указывали на лучшие результаты, ультразвуковую толщину измеряли в мм, а эритему - в произвольных единицах.

	Сиролим		Контрольные участки		Значимость
	Среднее	S.D.	Среднее	S.D.	
Клинический показатель	11,2	5,8	9,1	4,8	p=0,032
Ультразвуковая толщина	2,99	0,6	2,96	0,72	Не значимо
Измерение эритемы	34,5	7,9	33,1	7,7	Не значимо

Эти результаты показывают, что проникновение сиролима из описанного выше состава действительно имеет место. Предполагается, что через скальп будет происходить повышенное поглощение, что обеспечит эффективное лечение псориаза скальпа.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Состав для локального нанесения для лечения дерматологического заболевания, содержащий

иммунодепрессивный макролид, выбранный из группы, включающей сиролим, FK506 или SDZ ASM 981, или его фармакологически активный аналог, производное или пролекарство на их основе,

модулятор проницаемости, выбранный из группы, включающей алкановую кислоту и алкеновую кислоту, при условии, что если иммунодепрессивный макролид представляет собой FK506, то модулятор проницаемости не является олеиновой кислотой,

при этом модулятор проницаемости и макролид или фармакологически активный аналог, их производное или пролекарство присутствуют в таких относительных количествах, что при нанесении на кожу терапевтической дозы оказывается минимальное воздействие на общую систему организма.

2. Состав по п.1, отличающийся тем, что содержит не более 10% по массе иммунодепрессивного макролида или фармакологически активного аналога, производного или пролекарства, при этом модулятор проницаемости присутствует в количестве от 0,1 до 60% по массе.

3. Состав по п.1 или 2, отличающийся тем, что алкановая кислота или алкеновая кислота выбрана из группы, включающей каприновую кислоту, октановую кислоту, олеиновую кислоту или кислоты с промежуточной длиной цепи.

4. Состав по пп.1-3, отличающийся тем, что дерматологическое заболевание выбрано из группы, включающей псориаз, алопецию, экземный дерматит, красный плоский лишай, красную волчанку, гангренозную пиодермию, витилиго, заболевания типа "трансплантант против хозяина", пустулезные кожные инфекции, бактериальные кожные инфекции или обыкновенные угри.

5. Состав по п.4, отличающийся тем, что дерматологическое заболевание представляет собой экземный дерматит, а концентрация иммунодепрессивного макролида или его аналога, производного или пролекарства составляет от 0,05 до 2% по массе.

6. Состав по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что модулятор проницаемости применяют в сочетании с системой растворителей.

7. Состав по п.6, отличающийся тем, что система растворителей содержит ароматический спирт или биологически допустимое производное бензола с примесью моноглицеридов и/или сложного эфира жирной кислоты или без указанной примеси.

8. Состав по п.6 или 7, отличающийся тем, что модулятор проницаемости содержит каприновую кислоту, а система растворителей содержит бензиловый спирт.

9. Состав по любому из пп.6-8, отличающийся тем, что концентрация системы растворителей составляет от 5 до 90% по массе.

10. Состав по любому из пп.1-9, отличающийся тем, что содержит сгуститель.

11. Состав по п.10, отличающийся тем, что сгуститель выбирают из группы, включающей белый мягкий парафин, цетостеариловый спирт, желтый мягкий парафин, стериловый спирт,

двухвалентные мыла карбоновой кислоты и карнаубский воск.

12. Состав по любому из пп.1-11, отличающийся тем, что иммунодепрессивный макролид представляет собой сиролим.

13. Применение иммунодепрессивного макролида, выбранного из группы, включающей сиролим, FK506 или SDZ ASM 981, или его фармакологически активного аналога, производного или пролекарства в производстве состава для локального нанесения для лечения дерматологического заболевания, причем состав дополнительно включает модулятор проницаемости, выбранный из группы, включающей алкановую кислоту и алкеновую кислоту, при условии, что если иммунодепрессивный макролид представляет собой FK506, то модулятор проницаемости не является олеиновой кислотой,

при этом модулятор проницаемости и иммунодепрессивный макролид или его фармакологически активный аналог, производное или пролекарство присутствуют в таких относительных количествах, что при нанесении на кожу терапевтической дозы оказывается минимальное воздействие на общую систему организма.

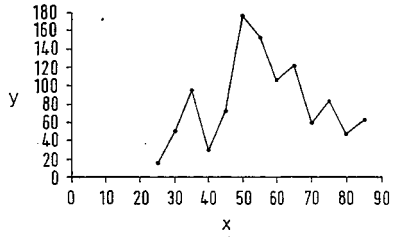
14. Применение по п.13, при котором иммунодепрессивный макролид пристутствует в количестве не более 10% от массы состава.

15. Применение иммунодепрессивного макролида или его фармакологически активного аналога, производного или пролекарства для получения состава для локального нанесения по любому из пп.1-12.

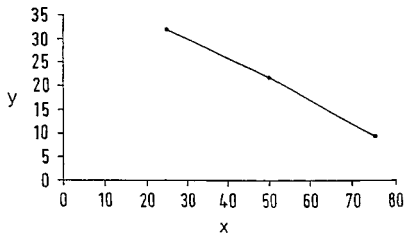
16. Способ лечения заболевания кожи или слизистой оболочки, включающий локальное нанесение состава, содержащего иммунодепрессивный макролид, выбранный из группы, включающей сиролим, FK506 или SDZ ASM 981, или его фармакологически активный аналог, производное или пролекарство на их основе, причем состав дополнительно содержит модулятор проницаемости, выбранный из группы, включающей алкановую кислоту и алкеновую кислоту, при условии, что если иммунодепрессивный макролид представляет собой FK506, то модулятор проницаемости не является олеиновой кислотой,

при этом модулятор проницаемости и иммунодепрессивный макролид или его фармакологически активный аналог, производное или пролекарство присутствуют в таких относительных количествах, что при нанесении на кожу терапевтической дозы оказывается минимальное воздействие на общую систему организма.

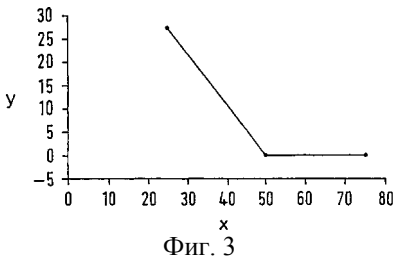
17. Способ по п.16, отличающийся тем, что иммунодепрессивный макролид присутствует в количестве не более 10% от массы состава.



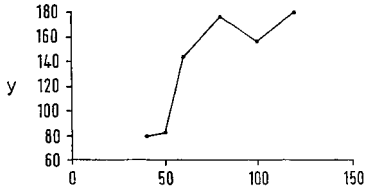
Фиг. 1



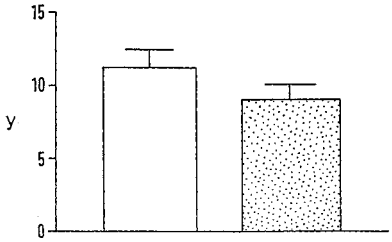
Фиг. 2



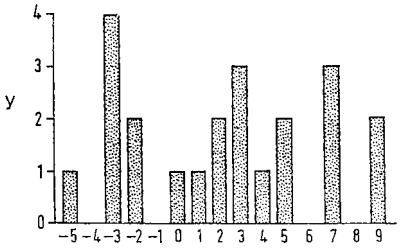
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

Евразийская патентная организация, ЕАПВ
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2/6