



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21)(22) Заявка: **2010130419/15**, **19.12.2008**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.12.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

21.12.2007 ES PCT/ES2007/000753**22.02.2008 EP EP08003253****31.10.2008 EP EP08019146**(43) Дата публикации заявки: **27.01.2012** Бюл. № 3(45) Опубликовано: **27.08.2013** Бюл. № 24

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **EP 1133992 A1**, **19.09.2001. Jadranka Dujic et al. Low Concentrations of Curcumin Induce Growth Arrest and Apoptosis in Skin Keratinocytes Only in Combination with UVA or Visible Light // Journal of Investigate Dermatology (2007) 127, p.1992-2000, published online 05.04.2007. RU 2296389 C2**, **27.03.2007. WO 03039452 A2**, **15.05.2003. JP 61291515 A**, **22.12.1986. RU 2209098 C1**, **27.07.2003. US 200050181036 A1**, **18.08.2005.**

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **21.07.2010**

(86) Заявка РСТ:

ES 2008/000787 (19.12.2008)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2009/080850 (02.07.2009)

Адрес для переписки:

**129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Мишу, рег.№ 364**

(72) Автор(ы):

**ДИАС АЛЬПЕРИ Хоакин (ES),
РАМИРЕС БОСКА Ана Адела (ES),
САНЧЕС-КОВИСА ВИЛЬЯ Анхель (ES),
БЕРНД Август (DE)**

(73) Патентообладатель(и):

**АСАК КОМПАÑЬЯ ДЕ
БИОТЕКНОЛОХИЯ Э
ИНВЕСТИГАСИОН, С.А. (ES)**

(54) СПОСОБ УЛУЧШЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ КУРКУМИНОИДОВ И ИХ АНАЛОГОВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу увеличения терапевтической эффективности куркуминоидов и их аналогов. Косметический

способ для однородного загораения кожи человека для пациентов, страдающих псориазом без гиперпигментации, включает введение куркумина или его производных

перорально в сочетании с облучением ультрафиолетовым излучением при определенных условиях. Косметический способ для однородного загораения кожи человека для пациентов, страдающих витилиго без гиперпигментации, включает введение куркумина или его производных перорально в сочетании с облучением ультрафиолетовым излучением при определенных условиях.

Применение фармацевтической композиции, содержащей куркумин или его аналоги, в лечении псориаза со степенью тяжести от умеренной до тяжелой в сочетании с видимым облучением при определенных условиях. Вышеописанные способы эффективны для однородного загораения кожи и лечения псориаза. 3 н. и 3 з.п. ф-лы, 5 пр.

RU 2 4 9 1 0 8 4 C 2

RU 2 4 9 1 0 8 4 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 36/9066 (2006.01)**A61P 17/06** (2006.01)**A61P 35/00** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2010130419/15, 19.12.2008**(24) Effective date for property rights:
19.12.2008

Priority:

(30) Convention priority:

21.12.2007 ES PCT/ES2007/000753**22.02.2008 EP EP08003253****31.10.2008 EP EP08019146**(43) Application published: **27.01.2012 Bull. 3**(45) Date of publication: **27.08.2013 Bull. 24**(85) Commencement of national phase: **21.07.2010**

(86) PCT application:

ES 2008/000787 (19.12.2008)

(87) PCT publication:

WO 2009/080850 (02.07.2009)

Mail address:

**129090, Moskva, ul.B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. A.V.Mitsu, reg.№ 364**

(72) Inventor(s):

DIAS AL'PERI Khoakin (ES),**RAMIRES BOSKA Ana Adela (ES),****SANChES-KOVISA VIL'Ja Ankhel' (ES),****BERND Avgust (DE)**

(73) Proprietor(s):

**ASAK KOMPAN'Ja DE BIOTEKNOLOKhlJa Eh
INVESTIGACION, S.A. (ES)****(54) METHOD FOR IMPROVING THERAPEUTIC EFFICACY OF CURCUMINOIDS AND ANALOGUES THEREOF**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to a method of increasing the therapeutic efficacy of curcuminoids and analogues thereof. The cosmetic method for uniform skin tanning for patients suffering psoriasis without hyperpigmentation comprising administering curcumine or its derivatives orally in a combination with exposure to ultraviolet under certain conditions. The cosmetic method for uniform skin tanning for patients suffering vitiligo without

hyperpigmentation comprising administering curcumine or its derivatives orally in a combination with exposure to ultraviolet under certain conditions. Using the pharmaceutical composition comprising curcumin and its analogues applicable in treating psoriasis of a moderate to severe degree of severity in a combination with visible exposure under certain conditions.

EFFECT: methods are effective for uniform skin tanning and psoriasis treatment.

6 cl, 5 ex

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

В настоящем изобретении описан способ улучшения терапевтической эффективности составов, содержащих куркуминоиды и их аналоги, при системном введении этих составов. Способ отличается тем, что пациента облучают
5 определенным количеством видимого и ультрафиолетового излучения одновременно с введением состава.

В настоящем изобретении также описаны аппараты для фототерапии, которые испускают излучение в видимой части спектра на поверхность площадью более 0,20
10 м², при интенсивности излучения более 2 мВт/см², и их применение при дерматологических и/или пролиферативных заболеваниях.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Куркумин и его терапевтические аналоги: было показано, что ризомы куркумы, экстракты, куркуминоиды (десметоксикуркумин, бисдесметоксикуркумин,
15 тетрагидрокуркумин), пролекарства и метаболиты проявляют различные фармакологические активности, например, антиоксидантные и антипролиферативные свойства, индуцируют апоптоз и т.д. На основании результатов, полученных *in vitro*, предложено использовать куркумин в качестве возможного лекарственного средства
20 для лечения патологий, известных в существующем уровне техники, например, псориаза, онкологических заболеваний, воспалительных процессов, витилиго и т.д.

Но куркумин и его эквиваленты обладают очень низкой биодоступностью. В статье Br J Cancer. 2004 Mar 8; 90 (5):1011-5 говорится о том, что после введения куркумина были найдены только следовые количества его метаболитов в ткани
25 печени и не было обнаружено самого куркумина. Следовательно, куркуминоиды лишены эффективности *in vivo* или их эффективность в значительной степени снижена по сравнению с активностью, выявленной *in vitro*. В статье J Am Acad Dermatol. 2008 Apr;58(4):625-31 это наблюдение подтверждено (опубликована после даты
30 приоритета). В этом документе сообщается о том, что фаза II, неконтролируемое испытание на пациентах старше 18 лет, которым вводили по 4,5 г куркуминоидов/день, была прервана по той причине, что только 17% пациентов отвечало на лечение уменьшением псориатических бляшек на 75%.

Согласно статье Amand et al Biochem Pharmacol. 2008 Aug 19. [электронная публикация перед печатью] (опубликована после даты приоритета), эксперты в
35 данной области заинтересованы в поиске способов улучшения эффективности составов, содержащих куркумин, *in vivo* и в обнаружении «сверхкуркумина». Были найдены такие способы, как структурные модификации, улучшающие абсорбцию
40 куркумина (EP1837030), новые галеновые составы (WO/2008/030308) и введение высоких доз в сочетании с другими активными ингредиентами (US 5925376, WO03088986).

Фототерапия является эффективным инструментом для лечения различных заболеваний, например, пролиферативных и/или дерматологических патологий
45 (псориаз, онкологические заболевания), акне и желтуха. Действие фототерапии основано на структурных изменениях, вызываемых облучением.

Фототерапию используют для лечения желтухи у новорожденных. Для того, чтобы разрушить билирубин, тело новорожденного, площадь поверхности которого
50 составляет 0,20 м², облучают видимым светом, предпочтительно, с длиной волны максимума испускания 550 нм, и при интенсивности излучения, близкой к 40 Вт/м².

Актинический свет (длина волны максимума испускания составляет 420 нм) используют для лечения акне, которое основано на его бактерицидных свойствах.

Площадь поверхности, облучаемой этими лампами, составляет менее 400 см².

Фотохимиотерапия, одновременное введение псораленов и облучение ультрафиолетовым светом является излюбленным лечением псориаза умеренной или тяжелой степени, но такое лечение обладает множеством вторичных эффектов: гиперпигментация, гепатотоксичность, повышенная чувствительность реакций и необходимость аккуратно подбирать дозы облучения.

Было показано, что аминокислота в сочетании с голубым светом эффективна при лечении актинического кератоза. Таким образом, в статье J Invest Dermatol. 2002 Jul; 119(1):77-83 описано системное введение аминокислоты (перорально) в сочетании с облучением видимым светом при плотности дозы 1-20 Дж/см² (светодиод с длиной волны максимума испускания 417 нм) для лечения псориаза, но эффективность ограничена и указанное лечение нельзя использовать при псориазе умеренной или тяжелой степени. Полученные результаты показывают, что из 15 бляшек размером 1,5×1,5 см (34 см²) состояние бляшек улучшилось только в 42% по сравнению с базовой линией.

В испытаниях *in vitro* и при местном введении образованные при облучении *in situ* фоторадикалы или продукты, отвечающие за фармакологическую активность, нестабильны. После системного введения фотосенсибилизирующего средства, фотосенсибилизация не может развиваться незамедлительно; сначала лекарственное средство должно быть метаболизировано, а затем его следует активировать светом. Вкратце, эффективность фототерапии нельзя предсказать *a priori*, поскольку она зависит от биодоступности введенного лекарственного средства и от фармакологической активности продуктов, образовавшихся в процессе облучения.

В конкретном примере с куркумином, из существующего уровня техники известно, что он обладает очень низкой биодоступностью и, кроме того, известно, что куркуминоиды разлагаются под действием видимого и ультрафиолетового света, как в растворенном, так и в твердом состоянии. Основным продуктом разложения является циклизированный куркумин, который образуется посредством отщепления двух атомов водорода.

Псориаз является хроническим заболеванием и его этиология не полностью ясна. Клинически псориаз отличается наличием очагов или эритематозных бляшек, которые обладают темно-красной окраской, четкими краями и часто покрыты чешуйками, возникающими из-за изменений в клеточной пролиферации, которая отличается генетическими и иммунологическими механизмами. Таким образом, псориаз можно рассматривать как пролиферативное заболевание.

Тяжесть псориаза определяют с помощью индекса PASI (индекс тяжести поражения псориазом), BSA (площадь поверхности тела) и PGA (общая терапевтическая оценка). В соответствии с PGA, псориаз можно разделить на следующие типы:

- Легкий или умеренный псориаз: очаги находятся под контролем с помощью местного лечения; BSA < 10%, PASI < 10,

- Умеренный псориаз: все еще возможно контролировать заболевание с помощью местного лечения; BSA > 10%, PASI 10 или выше,

- Псориаз со степенью тяжести от умеренной до тяжелой: местное лечение не позволяет контролировать заболевание; BSA > 10%, PASI 10-20; очень толстые очаги в областях, труднодоступных для лечения,

- Тяжелый псориаз: для контроля заболевания необходимо системное лечение; BSA > 20% или PASI > 20; значительные очень толстые местные повреждения с BSA > 10%.

В настоящее время не существует модели псориаза на животных, которую можно

было бы использовать для оценки эффективности лекарственных препаратов *in vivo* для лечения псориаза. Приходится тестировать эффективность лекарственных средств на людях, которые страдают от псориаза или на животных моделях посредством изучения ингибирования пролиферации опухолей, например, клеточной пролиферации

клеточной линии A431 (клетки эпидермальной карциномы).
Для оценки терапевтической эффективности лекарственных средств используют PASI - объективный индекс для оценки тяжести псориаза. Основные критерии ЕМЕА говорят о том, что пациентов следует считать отвечающими на лечение, если снижение PASI составляет по меньшей мере 75% от базового уровня.

Препарат Эфализумаб, недавно разрешенный для лечения псориаза, обладает некоторой эффективностью. За 12 недель исследований 22-35% пациентов достигли значения PASI-75 (улучшение на 75%).

Фотохимиотерапия только аминокислотами и видимым светом показала улучшение псориазных бляшек на 42% по сравнению с базовой линией. Согласно критериям ЕМЕА, данный способ лечения не обладает эффективностью, в частности, при лечении псориаза со степенью тяжести от умеренной до тяжелой.

Пациенты с псориазом стремятся скрыть свои очаги и часто отказываются от местного лечения, поскольку оно пачкает одежду. В соответствии с результатами опроса, который проводила Европейская федерация обществ больных псориазом, среди страдающих от псориаза имеют место высокий уровень неудовлетворенности эффективностью таких способов лечения для этого заболевания и отказ от лечения.

В EP1133992 описано фотосенсибилизирующее действие видимого и ультрафиолетового света на куркуминоиды, вводимые в виде экстракта для местного нанесения для лечения псориаза. Крем, описанный в EP1133992, следует наносить перед облучением, но пациенты отказываются от лечения, поскольку экстракты куркумы окрашены и пачкают одежду. Псориаз со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, при котором затронуто более 10% площади поверхности тела, нельзя лечить местно, поскольку пациенты не отвечают на лекарственные средства, вводимые через местные пути.

Результаты, полученные для фототерапии при местном введении, нельзя экстраполировать на системное введение, как описано для аминокислот.

Другим типом используемой в настоящее время фототерапии является фотодинамическая терапия. Вводят лекарственное средство и облучают пациента из импульсного источника света, который обладает высокой интенсивностью излучения, приблизительно равной 300 мВт/см². Свет направляют на маленькие участки поверхности в течение короткого промежутка времени, при плотности дозы 100 Дж/см², но применение этого способа вызывает болевые ощущения у пациентов.

Лучше всего настоящему изобретению соответствуют следующие аппараты для фототерапии:

- УФ-кабины с испускаемой интенсивностью излучения ультрафиолетового света 2-30 мВт/см² по всей площади поверхности тела пациента, но без испускания видимого света,

- устройства, испускающие видимый свет, которым облучают небольшой участок поверхности площадью приблизительно 500 см², но всегда менее 10% площади поверхности тела взрослого человека,

- Газоразрядные лампы, которые испускают свет с длинами волн в диапазоне 400-550 нм и которые можно устанавливать в УФ-кабинах, например, Phillips TLK 40 W/03 или TLK 140 W/03, а также эти лампы используются при фотопечати и для освещения

аквариумов.

Также существуют фильтры, которые избирательно поглощают свет определенной длины волны и пропускают излучение в диапазоне 400-430 нм.

С учетом того, что в настоящее время не существует лекарственного средства, которое проявляет эффективность при фототерапии видимым светом, эксперт в данной области не будет комбинировать технические особенности оборудования, описанного выше, для того, чтобы создать аппарат для фототерапии, который испускает видимый свет с интенсивностью излучения, превышающей 2 мВт/см², на поверхность, площадь которой превышает 0,2 м².

ЗАДАЧА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Решенная изобретением проблема состоит в улучшении терапевтической эффективности куркуминоидов и их терапевтических эквивалентов при их системном введении.

Найденное авторами настоящего изобретения решение заключается в сочетании системного введения куркуминоидов с дозированным облучением видимым и ультрафиолетовым светом.

Использование решения, найденного авторами настоящего изобретения, позволило снизить PASI более чем на 75%, что было достигнуто по меньшей мере у 80% пациентов с вероятностью более 80% после облучения или ультрафиолетовым светом или видимым светом при плотности дозы 1-18 Дж/см², что, таким образом, отвечало критериям эффективности ЕМЕА.

В отличие от статьи J Am Acad Dermatol. 2008 Apr;58(4):625-31, в которой сообщалось о том, что при введении куркуминоидов в дозах 4,5 г/день, они не проявляли эффективность в лечении псориаза, сочетание куркуминоидов или с ультрафиолетовым или с видимым светом является эффективным, все пациенты достигли снижения PASI на 75% и ни один пациент не отказался от лечения. В середине испытания, на четвертой неделе (после 8 сеансов фототерапии), 50% пациентов достигли снижения PASI более чем на 75% относительно базовой линии. В середине испытания эффективность превышала эффективность препарата Эфализумаб после 12 недель лечения и не наблюдались вторичные эффекты.

В предпочтительных вариантах осуществления терапевтическими эквивалентами куркумина для лечения псориаза являются экстракты куркумы (водно-спиртовые экстракты с концентрацией куркуминоидов 12% или спиртовые экстракты с концентрацией куркуминоидов 90%).

В другом предпочтительном варианте осуществления куркумин вводят мышам парентерально (интраперитонеально) для того, чтобы ингибировать рост опухоли в сочетании облучением видимым светом, однако применение только куркумина или только света не ингибирует рост опухоли.

Сочетание видимого и/или ультрафиолетового света с куркуминоидами обеспечивает синергический эффект, который можно использовать для лечения всех патологий, в отношении которых куркумин может проявлять потенциальную активность. Однако видимый свет является предпочтительным, поскольку системное применение куркуминоидов или их эквивалентов делает возможным введение лекарственного средства с основным приемом пищи, и не за два часа до облучения.

Пероральное введение куркумина, куркуминоидов, их метаболитов или их пролекарств при сопутствующем облучении видимым и ультрафиолетовым светом позволяет избежать проблем, которые обычно связаны с фотохимиотерапией. При системном введении куркумина или его аналогов и одновременном облучении:

- терапевтическая эффективность куркумина улучшается *in vivo* и достигается эффективность, превышающая эффективность одобренных способов лечения,
- при введении куркуминоидов нет необходимости ни подбирать дозу, ни осуществлять облучение, если используется видимый свет,
- 5 - одежда пациентов не пачкается, улучшается эмоциональное состояние пациентов, и улучшаются личные отношения пациентов, проходящих лечение,
- при использовании видимого света в сочетании с ультрафиолетовым, пациенты загорают равномерно и без гиперпигментации,
- 10 - допустимо лечение педиатрических пациентов, поскольку не было выявлено никаких побочных реакций,
- после фототерапии пациенты не нуждаются в защите от света, нормализуются уровни трансаминаз, а продукт в сочетании с облучением не является гепатотоксичным, после облучения исчезает потребность использования кортикоидов
- 15 и антигистаминных средств или по меньшей мере эта потребность снижается,
- соблюдение режима упрощено, и пациенты не отказываются от лечения, можно увеличивать дозу облучения, получаемую за сеанс фототерапии, что позволяет уменьшить число сеансов фототерапии, снижается время, необходимое для
- 20 обесцвечивания псориазных очагов,
- при использовании видимого света не возникают вторичные эффекты, вызываемые накоплением ультрафиолетового света, при сохранении терапевтической эффективности.

В другом аспекте проблема, решаемая в настоящем изобретении, заключается в
 25 создании устройства для фототерапии для лечения пролиферативных заболеваний, в частности, для лечения псориаза со степенью тяжести от умеренной до тяжелой. Найденное авторами настоящего изобретения решение представляет собой фототерапевтическую систему, которая отличается тем, что она испускает видимый
 30 свет на поверхность, площадь которой превышает $0,2 \text{ м}^2$, а интенсивность излучения превышает 2 мВт/см^2 . В предпочтительном варианте осуществления длина волны максимума испускания составляет 420 нм, источник света основан на светодиодах и необязательно устройство может иметь источник ультрафиолетового света для того, чтобы стимулировать развитие хорошей пигментации и здорового загара.

35 Применение этой фототерапевтической системы вместе с системным введением куркумина или его терапевтических эквивалентов обладает более высокой эффективностью, чем используемые в настоящее время УФ-кабины.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

40 Терапевтическая эффективность куркуминоидов, в виде куркумина, спиртовых экстрактов куркумы (90% куркуминоиды) или водно-спиртовых экстрактов куркумы (12% куркуминоиды) *in vivo* увеличивается при их системном введении в сочетании с облучением видимым и ультрафиолетовым светом (315-550 нм).

45 Альтернативно, эффективность других терапевтических эквивалентов или аналогов куркуминоидов, известных из существующего уровня техники, например, описанных в статье Anand et al Biochem Pharmacol. 2008 Aug 19. [электронная публикация перед печатью], ризома куркумы или циклизованного куркумина *in vivo* увеличивается под действием сопутствующего облучения видимым и ультрафиолетовым светом.

50 После перорального введения куркуминоидов, сочетание видимого света и куркуминоидов проявляет такую же эффективность при псориазе со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, как и сочетание с ультрафиолетовым светом.

В модели на мышах облучение мышей видимым светом в сочетании с

интраперитонеальным введением куркумина давало 70% ингибирование пролиферации клеток эпидермальной карциномы человека (A431). Сочетание видимого и ультрафиолетового света с системно введенными куркуминоидами будет эффективным при лечении опухоли любого типа, например, эпидермальной опухоли, опухоли пищевода, двенадцатиперстной кишки, толстой кишки, груди, печени, почки или простаты. В случае использования видимого света можно использовать любую интенсивность излучения и любой тип источника света, например, некогерентный, поляризованный, импульсный или лазерный источник света, что объясняется отсутствием вторичных эффектов. В предпочтительном способе, интенсивность излучения находится в диапазоне 2-300 мВт/см² и более предпочтительно интенсивность излучения, которая находится в диапазоне 2-30 мВт/см², можно использовать для облучения при плотности дозы 1-18 Дж/см².

Сочетание куркуминоидов и видимого и ультрафиолетового света является терапевтически эффективным при более низких дозировках по сравнению с дозировками, известными из существующего уровня техники, например, перорально 1 мг/кг/день при псориазе или интраперитонеально 50 мг/кг/день при ингибировании опухолей в модели на мышах.

В исследовании при витилиго, сочетание куркуминоидов с ультрафиолетовым светом у проходивших лечение пациентов вызывало пигментацию без образования ожогов. Сочетание куркуминоидов и видимого света + ультрафиолетового света делает возможным развитие равномерной пигментации у всех пациентов, проходивших лечение куркуминоидами и видимым светом.

Таким образом, можно разрабатывать составы, содержащие по меньшей мере куркуминоиды или их аналоги вместе эксципиентами, подходящими для системного введения, и необязательно другие активные компоненты.

После создания лекарственного средства, которое обладает способностью увеличивать свою эффективность при введении, которому сопутствует облучение видимым светом, профессионал в данной области сможет разработать любую фототерапевтическую систему, в которой содержится средство для испускания видимого света с длиной волны 400-550 нм при интенсивности излучения, превышающей 2 мВт/см², на поверхность, площадь которой превышает 0,20 м². Можно использовать источники света, которые включают в себя, например, газоразрядные лампы, светодиоды, поляризованные и лазерные источники или солнечное излучение, прошедшее фильтр.

Среди газоразрядных ламп, испускающих свет в диапазоне длин волн 400-550 нм при длине волны максимума испускания 420 нм, представлены Phillips TLK 40W/03 и Phillips TLK 140W/03. Их размеры составляют 60×4 см и 140×4 см, соответственно. Десять ламп Phillips TLK 40W/03, расположенные на расстоянии 45 см, испускают 5500 лк, то есть обладают интенсивностью излучения 3 мВт/см². Следовательно, при уменьшении расстояния между источником света и облучаемой поверхностью будет увеличиваться интенсивность излучения. Источник с интенсивностью излучения 3 мВт/см² за 20 минут излучения обеспечит плотность дозы $3 \times 20 \times 60 / 1000 \text{ Дж/см}^2 = 3,6 \text{ Дж/см}^2$. Такие лампы можно без труда установить в существующих фототерапевтических кабинках, в которых используются газоразрядные лампы ультрафиолетового света.

Развитие технологии светодиодов позволяет получать излучение с более высокой относительной световой эффективностью при очень узком диапазоне длин волн

испускаемого света (± 5 нм), которое можно использовать для фототерапии. В статье J Invest Dermatol. 2002 Jul;119(1): 77-83 описано использование светодиодных панелей для облучения поверхности 30 см^2 при интенсивности излучения 9-11 мВт/см², однако расстояние между источником и псориазической бляшкой не было указано. Уменьшение расстояния между источником и облучаемой поверхностью приведет к увеличению интенсивности излучения и уменьшению облучаемой площади поверхности. Облучая с расстояния 5 см, можно достичь интенсивности излучения 30 мВт/см² при использовании современных коммерческих светодиодов.

Таким же образом, увеличение числа светодиодных панелей увеличивает облученную поверхность. Для того, чтобы лечить псориаз со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, можно использовать 60 панелей размером 12×25 см, схожих с панелями, описанными в статье J Invest Dermatol. 2002 Jul;119(1):77-83, которые будут облучать всю поверхность тела взрослого человека при интенсивности излучения 30 мВт/см² с расстояния 5 см.

Следует отметить, что небольшие спектральные отклонения в излучении или в углах падения будут влиять на радиометрические измерения.

ПРИМЕРЫ

I. Влияние перорально введенного водно-спиртового экстракта *Curcuma longa* в сочетании с ультрафиолетовым светом на псориаз со степенью тяжести от умеренной до тяжелой

Пилотное клиническое испытание было предназначено для лечения пациентов, у которых диагностированы псориазические бляшки умеренной или тяжелой степени и у которых другие способы лечения, например, циклоспорином, псораленами/УФА или кортикостероидами, ранее не дали должного результата. Параметры исследования:

- Число пациентов: 22.

- Длительность испытания: 8 недель // 16 сеансов облучения ультрафиолетом.

- Лекарственная терапия: 24 мг куркуминоидов, в форме водно-спиртового экстракта *Curcuma longa* с концентрацией куркуминоидов 12%. Эксципиенты, использованные в составе: целлюлоза, стеарат магния, кукурузный крахмал, крахмалгликолят натрия, фосфорнокислый калий и диоксид кремния. pH одной таблетки, диспергированной в воде (5% масс./об.), составлял 5.

Экстракт куркумы получали в соответствии со следующим процессом: экстракция ризомов *Curcuma longa* этанолом, выпаривание растворителя и количественное определение содержания куркуминоидов в пересчете на куркумин; экстракция ризомов из предыдущей стадии водой и выпаривание растворителя; полученные экстракты смешивали и получали экстракт с концентрацией куркуминоидов 10-15%.

- Схема введения: 3 таблетки/день перед основными приемами пищи (72 мг куркуминоидов/день).

- Источник излучения: кабина PUVA COMBI LIGHT с 32 лампами Philips UVA 100 W (диапазон 315-400 нм, максимум испускания 365 нм).

- Облучаемая поверхность: вся поверхность обнаженного тела, за исключением гениталий, приблизительно 2 м^2 .

- Плотность дозы: 2 сеанса фототерапии в неделю. Начальная плотность дозы составляла $2,5 \text{ Дж/см}^2$. Плотность дозы увеличивали на $0,5\text{-}1 \text{ Дж/см}^2$, пока не достигали легкого покраснения кожи, и затем с каждым сеансом ее увеличивали на 2 Дж/см^2 , пока не достигли 16 Дж/см^2 . Время облучения для достижения плотности дозы 16 Дж/см^2 составляло приблизительно 30 минут.

- Средства экстренной терапии:
- Смягчающий состав, содержащий витамин В3, для облегчения симптомов кожных проявлений.
- Дезлоратадин при приступах зуда.

5 Пациенты обладали типами кожи I, II, III, IV фототипа. Средняя масса составляла 70 кг.

Уменьшение PASI для различных визитов V1-V16 (2 визита в неделю) подробно описано в следующей таблице. Пациенты, достигшие уменьшения PASI более чем на 90%, покидали исследование.

Уменьшение PASI

№ визита	Пациент																					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
v1	11	36	42	0	15	24	35	25	0	7	20	13	11	17	32	40	34	48	31	53	49	49
15 V2	31	51	63	21	43	65	53	35	6	45	17	25	32	21	47	60	61	52	49	54	58	69
v3	25	36	54	35	35	54	55	54	21	39	39	38	44	54	55	78	82	82	61	60	73	65
V4	47	41	63	33	44	69	55	26	30	36	36	47	59	45	40	80	83	84	63	75	79	67
V5	49	50	59	26	47	73	63	42	36	45	51	39	68	66	53	86	85	87	78	75	82	79
20 V6	26	56	52	40	47	78	70	42	38	37	72	54	73	73	52	82	89	96	80	78	85	85
V7	37	67	47	35	69	78	73	52	40	54	79	63	69	73	62	88	93		84	79	87	85
V8	45	67	59	69	69	78	80	67	48	42	77	37	69	77	62	89			85	85	92	88
V9	57	67	64	67	73	92	80	67	46	50	76	63	69	79	70	89			91	87		93
V10	76	73	71	68	66		93	83	44	67	78	67	82	82	70	90				88		
25 V11	80	77	74	80	69			81	47	57	86	69	82	85	76	91				90		
V12	79	77	77	74	80			80	59	69	82	82	89	84	80							
V13	79	81	84	77	87			80	70	70	82	86	91	87	80							
V14	79	87	82	75	89			83	70	66	89	87		86	81							
30 V15	81	81	82	77	89			87	75	78	86	85		88	82							
V16	91	89	87	88	93			93	76	86	94	87		88	82							

Например, пациенты 1, 2, 3 и 9 получили следующие дозы:

	Пациент				Пациент			
	1	2	3	9	1	2	3	9
35 Фототип	III	II	I	IV	Фототип	III	II	I
Визит 1	2,5	2,5	2,5	2,5	Визит 10	15,5	16	15,5
Визит 2	3,5	3,5	3,5	3,5	Визит 11	16	16	15,5
Визит 3	4,5	4,5	4,5	4	Визит 12	16	16	16
Визит 4	5,5	5,5	5,5	5	Визит 13	16	16	16
Визит 5	5,5	7,5	6,5	6	Визит 14	16	16	16
40 Визит 6	7,5	9,5	8,5	8	Визит 15	16	16	16
Визит 7	9,5	11,5	10,5	10	Визит 16	16	16	16
Визит 8	11,5	13,5	12,5	12				
Визит 9	13,5	15,5	14,5	14				

45 22 пациента достигли плотности дозы облучения 16 Дж/см² и суммарная плотность дозы составила примерно 170-180 Дж/см². Ни один пациент не отказался от лечения и облучение хорошо переносилось без тяжелых фототоксических реакций. Только один пациент получил таблетку дезлоратадина 5 мг.

50 После 7-го сеанса фототерапии у пациентов появился здоровый загар без пятен или гиперпигментации. Гиперпигментация не появилась ни у одного пациента.

Печеночные показатели находились в пределах нормы, а гепатотоксичность не была идентифицирована. Наблюдала увеличение красных серий.

В конце испытания пациенты были удовлетворены лечением и отмечали, что их самооценка и личные отношения улучшились.

Эти результаты указывают на возможность использования куркумина, куркуминоидов, их метаболитов или пролекарств в качестве фотозащитных фильтров против видимого и ультрафиолетового излучения. То есть, гиперпигментация не возникала у пациентов с кожей III и IV фототипов, а также у пациентов со светлой кожей не возникали веснушки и покраснения кожи.

В середине испытания, после четырех недель и только 8 сеансов фототерапии, 50% пациентов достигло снижения PASI более чем на 75%. Эффективность в середине испытания была аналогична эффективности препарата Эфализумаб через 12 недель и без вторичных эффектов.

Все пациенты достигли снижения PASI на 80%.

II. Влияние перорально введенного водно-спиртового экстракта *Curcuma longa* в сочетании с видимым светом на псориаз со степенью тяжести от умеренной до тяжелой

Параметры исследования:

- Число пациентов: 10.

- Длительность испытания: 8 недель // 16 сеансов фототерапии видимым светом.

- Лекарственная терапия: 24 мг куркуминоидов в форме водно-спиртового экстракта *Curcuma longa* с концентрацией куркуминоидов 12%. Эксципиенты, использованные в составе: целлюлоза, стеарат магния, кукурузный крахмал, крахмалгликолят натрия, фосфорнокислый калий и диоксид кремния. pH одной таблетки, диспергированной в воде (5% масс./об.), составил 5. Экстракт куркумы получали также, как и в предыдущем испытании.

- Схема введения: 3 таблетки/день перед приемом пищи (72 мг куркуминоидов/день).

- Источник излучения: лампа Phillips TLK 40W/03, дающая 5500 лк видимого света 100×40 Вт, диапазон 400-550 нм, максимум испускания 420 нм.

- Облучаемая поверхность: 100×60×4 см = 2,4 м² поверхности обнаженного тела.

- Плотность дозы: 2 сеанса фототерапии в неделю. Излученная плотность дозы составляла 18 Дж/см², длительность облучения 1 час 40 минут.

- Средства экстренной терапии:

- Смягчающий состав, содержащий витамин B3, для облегчения симптомов кожных проявлений.

- Дезлоратадин при приступах зуда.

Участвовавшие в исследовании пациенты обладали кожей II и III фототипа. Средняя масса составляла 70 кг.

Уменьшение PASI для различных визитов V1-V16 (2 визита в неделю) подробно изложено в следующей таблице. Пациенты, достигшие уменьшения PASI более чем на 90%, покидали исследование.

Уменьшение PASI

№ визита	Пациент									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
V1	23	17	48	30	40	42	37	25	0	30
V2	25	40	54	42	35	50	49	54	12	42
V3	31	38	63	61	44	57	65	46	25	57
V4	39	50	77	62	47	69	69	66	26	66
V5	47	70	80	70	47	75	81	72	39	73
V6	56	78	83	68	69	79	83	72	45	67
V7	45	78	85	69	69	78	86	77	48	67
V8	68	79	89	70	75	88	87	79	59	78

	V9	65	86	92	78	79	93	91	83	65	83
	V10	70	82		80	85			85	73	85
	V11	79	85		84	85			80	76	86
	V12	79	84		87	91			84	80	95
5	V13	79	87		85				87	84	
	V14	82	81		86				88	84	
	V15	85	89		88				88	86	
	V16	85	90		89				88	87	

10 Полученные результаты указывают на то, что при облучении видимым светом была достигнута такая же эффективность, что и при облучении ультрафиолетовым светом. Все пациенты достигли снижения PASI более чем на 80% менее чем за 8 недель лечения.

15 Пациенты хорошо переносили лечение и не было необходимости вводить антигистаминовые средства и кортикостероиды.

III. Влияние перорально введенного спиртового экстракта *Curcuma longa* в сочетании с видимым светом на псориаз со степенью тяжести от умеренной до тяжелой

20 Клиническое испытание проводили на 4 пациентах, средний возраст которых составлял 48 лет, средняя масса составляла 68 кг и у которых был диагностирован псориаз со степенью тяжести от умеренной до тяжелой.

В качестве диагностического критерия использовали PASI псориатических бляшек на спине или ягодице с площадью поверхности 30-35 см².

25 Проводили облучение светодиодной лампой с длиной волны максимума испускания 420 нм. Облучение проводили с расстояния 5 см при интенсивности излучения 30 мВт/см² через поверхность 40 см².

30 После посещения скринингового обследования для снятия электрокардиограммы и аналитического определения показателей отобранных пациентов, у каждого пациента выбирали самую значительную бляшку с площадью поверхности 30-35 см².

35 В день пациенты принимали одну капсулу, содержащую 280 мг куркуминоидов, в пересчете на спиртовой экстракт с концентрацией куркуминоидов 90%. Выбранную бляшку начали облучать через неделю после начала лечения экстрактом куркумы и продолжали облучать на сеансах фототерапии дважды в неделю. Исходная плотность дозы облучения составляла 2 Дж/см² и постепенно увеличивалась до 16 Дж/см².

Четыре пациента достигли уменьшения PASI облучаемой бляшки более чем на 90% относительно базовой линии после 8 недель.

40 IV. Влияние перорально введенного водно-спиртового экстракта *Curcuma longa* в сочетании с ультрафиолетовым светом на витилиго

45 Шесть пациентов с диагнозом витилиго получали 3 таблетки водно-спиртового экстракта куркумы в день (72 мг куркуминоидов/день) и облучение в УФ-кабине (диапазон 315-400 нм, максимум испускания 365 нм). Исходная плотность дозы составляла 1 Дж/см² и увеличивалась на 2 Дж/см² до 7 Дж/см². Последние сеансы облучения проводили при плотности дозы 8 Дж/см².

- Пациент 1. Генерализованное витилиго с большим очагом на лице. 8 сеансов фототерапии. Быстро образовывался загар без ожогов и покраснения кожи.

50 - Пациент 2. Витилиго с очагами на руках, подбородке и ногах. 8 сеансов фототерапии рук при плотности дозы 12 Дж/см². Очаги пигментации возникли на краях некоторых очагов витилиго.

- Пациент 3. Распространенное витилиго, ассоциированное фибромиалгией и расстройством щитовидной железы. 8 сеансов фототерапии. Хороший загар.

Наблюдали процесс восстановления пигментации на шее.

- Пациент 4. Распространенное витилиго. 8 сеансов фототерапии. Гипотиреоз. Быстрое усиление загара без ожогов. Пигментация возникла на животе.

- Пациент 5. Распространенное витилиго с большими очагами на лице. 8 сеансов фототерапии. Хороший загар без ожогов. Возникновение пигментации на лице и шее.

Пациент 6. Распространенное витилиго с большими пятнами на лице. 8 сеансов фототерапии. Хороший загар. Витилиго в области суставов. Присутствие пигментации на локтях.

V. Влияние интраперитонеального введения куркумина на ингибирование роста опухоли у мышей

Голым бестимусным мышам (NMRI) (возраст 5-6 недель, 20-24 г) в левый и правый бока подкожно вводили инъекции 5×10^6 клеток A431 (эпидермальная карцинома человека). Мышей кормили в стерильных условиях. Животных кормили стерилизованным кормом *ad libitum*. Животных стерилизовали кетамин/ксилазином. Для лечения 5 мг куркумина сначала растворяли в 50 мкл этанола и дополнительно разводили в 2 мл 1% метилцеллюлозы и стерилизовали. В день мыши интраперитонеально получали 200 мкл указанного раствора или просто раствора метилцеллюлозы. 50 мг куркуминоидов/кг в день.

Одну группу мышей (куркумин и метилцеллюлоза) после инъекции облучали в течение 20 минут при освещенности 5500 лк. Для облучения использовали 10 ламп Phillips TLK 4 0W/03 (длина 60 см Ч диаметр 4 см), с расстояния 45 см. Лампы испускают волны с длинами в диапазоне 400-550 нм с максимумом 420 нм.

Контрольные группы получали метилцеллюлозу и куркумин, животных защищали от света в течение 1 часа после инъекции. Размер опухоли измеряли в начале эксперимента и через 10-12 дней; впоследствии объем и массу опухолей определяли дважды в неделю. В конце эксперимента, через 29 дней, животных анестезировали и умерщвляли.

Результаты указывают на то, что только в группе, которую лечили куркумином и светом проявлялось значительное отличие в ингибировании роста опухоли по сравнению с контрольной группой. На 12 день у мышей, получавших куркумин и свет, средний объем опухоли был меньше на 70% по сравнению с контрольными мышами. В группе мышей, получавших куркумин без света, объем опухоли не был значительно меньше ($p=0,16$), то есть видимый свет увеличивал эффективность куркуминоидов *in vivo*.

Формула изобретения

1. Косметический способ для однородного загораживания кожи человека для пациентов, страдающих псориазом без гиперпигментации, включающий введение куркумина или его производных, где доза составляет 1 мг/кг в день, которую вводят перорально в сочетании с облучением ультрафиолетовым излучением в диапазоне от 315 до 400 нм при плотности дозы от 1 до 18 Дж/см².

2. Косметический способ для однородного загораживания кожи человека для пациентов, страдающих витилиго без гиперпигментации, включающий введение куркумина или его производных, где доза составляет 72 мг/день, которая вводится перорально в сочетании с облучением ультрафиолетовым излучением в диапазоне от 315 до 400 нм при плотности дозы от 1 до 8 Дж/см².

3. Применение фармацевтической композиции, содержащей куркумин или его аналоги для применения в лечении псориаза со степенью тяжести от умеренной до

тяжелой в сочетании с видимым облучением с длиной волны испускания от 400 до 550 нм, где

а. куркумин вводится перорально;

б. минимальная доза куркумина составляет 1 мг/кг в день;

с. псориазные бляшки пациента подвергаются излучению с дозой 2,5 - 16 Дж/см² два раза в неделю;

д. стадии а) и б) повторяются до тех пор, пока накопленная доза облучения составляет 170-180 Дж/см².

4. Применение по п.3, отличающееся тем, что доза куркумина составляет 72 мг/день.

5. Применение по п.3, отличающееся тем, что доза куркумина составляет 280 мг/день, а максимальная длина волны испускания излучения составляет 420 нм.

6. Применение по п.3 или 4, отличающееся тем, что облучению подвергается все человеческое тело.