

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036061**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.09.22

(21) Номер заявки
201500830

(22) Дата подачи заявки
2014.01.23

(51) Int. Cl. **A61K 31/137** (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)

(54) **ПРОТИВОГРИБКОВАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОНИХОМИКОЗА**

(31) **61/761,953; 61/781,560**

(32) **2013.02.07; 2013.03.14**

(33) **US**

(43) **2016.05.31**

(86) **PCT/EP2014/051288**

(87) **WO 2014/122024 2014.08.14**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПОЛИХЕМ С.А. (LU)

(72) Изобретатель:
**Майлланд Федерико (СН), Легора
Микела, Чериани Даниэла (ИТ), Йоб
Джулиана (СН)**

(74) Представитель:
Гончаров В.В. (ВУ)

(56) **US-B1-6319509
US-B1-6455592
US-B2-7462362
WO-A1-0207683**

ELEWSKI B. E. ET AL.: "Efficacy, safety and tolerability of topical terbinafine nail solution in patients with mild-to-moderate toenail onychomycosis: results from three randomized studies using double-blind vehicle-controlled and open-label active-controlled designs.", JOURNAL OF THE

EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY AND VENEREOROLOGY: JEADV MAR 2013, vol. 27, no. 3, March 2013 (2013-03), pages 287-294, XP055114091, ISSN: 0926-9959, DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04373.x, cited in the application, abstract, page 288, column 1, paragraph 3, figure 1, table 2

GUPTA A.: "Terbinafine nail solution in onychomycosis patients: Terbinafine pharmacokinetic profile and initial clinical efficacy and safety", JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY, MOSBY, INC, US, vol. 60, no. 3, March 2009 (2009-03), page AB113, XP025964326, ISSN: 0190-9622 [retrieved on 2009-02-24], abstract

GHANNOUM MAHMOUD A. ET AL.: "Determination of the efficacy of terbinafine hydrochloride nail solution in the topical treatment of dermatophytosis in a guinea pig model", MYCOSES, vol. 52, no. 1, January 2009 (2009-01), pages 35-43, XP055114111, ISSN: 0933-7407, DOI: 10.1111/j.1439-0507.2008.01540.x, abstract, page 37, column 2, paragraph 2

SHEMER A.: "Update: medical treatment of onychomycosis", DERMATOLOGIC THERAPY, vol. 25, no. 6, November 2012 (2012-11), pages 582-593, XP055114094, ISSN: 1396-0296, DOI: 10.1111/j.1529-8019.2012.01551.x, page 591, column 2, paragraph 3 - page 592, column 2, paragraph 1

(57) Данное изобретение относится к композиции для лечения онихомикоза в виде лака для ногтей, состоящей, главным образом, из тербинафина, его фармацевтически приемлемой соли в качестве противогрибкового агента, гидроксипропил хитозана в качестве пленкообразующего агента, воды и низшего алканола или смеси C₁-C₄ алканолов в качестве растворителей. При применении заявленной композиции преимуществом является то, что активный ингредиент, тербинафин, достигает очень высокой концентрации в ткани ногтя. При этом в течение периода лечения используется значительно меньшее количество препарата, так как отсутствует необходимость наносить медпрепарат ежедневно во избежание потери лечебного эффекта из-за попадания воды на ногти. Кроме того, композиция согласно заявленному изобретению не нуждается в присутствии усилителя всасывания для проникновения активного ингредиента в ногтевую пластину и сквозь нее.

B1**036061****036061 B1**

Заявленное изобретение относится к лаку для ногтей, состоящему главным образом из тербинафина в качестве основного противогрибкового агента, гидроксипропил хитозана в качестве пленкообразующего агента, воды и низшего алканола в качестве растворителей. Также заявленное изобретение относится к способу лечения онихомикоза у пациентов, нуждающихся в таком лечении, посредством наружного применения указанного лака для ногтей.

Предпосылки создания изобретения

Онихомикоз представляет собой инфекцию ногтей, являющуюся наиболее распространенным заболеванием ногтей во всем мире. В начале прошлого века указанная грибковая инфекция еще считалась очень редкой, но рост заболеваемости ей резко увеличился в течение последних десятилетий столетия, достигнув очень высокого уровня в Соединенных Штатах (до 14% включительно всего населения) и в Европейском Союзе (около 30% выбранных для исследования наций) (Baran R, Nay R, Haneke E, Tosti A (Eds), *Epidemiology*. In: Онихомикоз - современный подход к диагностике и терапии. London, Martin Dunitz, 1999: pp. 6-9). В настоящее время на онихомикоз приходится приблизительно 50% всех заболеваний ногтей. Указанное грибковое заболевание вызвано, главным образом, дерматофитами, такими как *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* и *Epidermophyton floccosum*, и намного чаще поражает ногти стоп, чем кистей.

Оба пола подвержены заболеванию в равной степени. Онихомикоз может появиться в любом возрасте, но его появление редко наблюдается до подросткового периода и возрастает у пожилого населения. Факторами риска заболевания онихомикозом являются диабет, псориаз ногтей, гипергидроз, нарушение периферического кровообращения, повреждение ногтя, дерматофития стоп и иммунодефицитные состояния (Tosti A, Nay R, Arenas-Guzman R, Пациенты с риском заболевания онихомикозом - определение факторов риска и активное предупреждение. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2005, 19:13-16).

Фармакологическую терапию указанного трудно излечимого и часто рецидивирующего заболевания осуществляют тербинафином, принимаемым перорально, что считается золотым стандартом лечения онихомикоза во всем мире и, согласно исследованиям, полное излечение достигается 38% пациентов. Тербинафин является противогрибковым агентом с сильной активностью по отношению к дерматофитам и плесневым грибкам. Коммерческие препараты для лечения онихомикоза, содержащие тербинафин, доступны во всем мире в виде таблеток 250 мг. Стандартная доза приема - одна таблетка в день перорально в течение 12 недель.

Интраконазол и флуконазол менее эффективны. Ни один из указанных препаратов, ни тербинафин, ни интраконазол или флуконазол не лишены редких, но серьезных, иногда фатальных, побочных эффектов (Ajit C, Suvannasankha A, Zaeri N, Munoz SJ, Тербинафин-ассоциируемая гепатоксичность. *Am J Med Sci*. 2003; 325:292-5; Slordal L, Spigset O. Нарушение работы сердца, вызванное приемом некардиологических препаратов. *Drug Saf*. 2006; 29:567-86). Нельзя допускать, чтобы пациент подвергался риску появления угрожающих жизни побочных эффектов при лечении ногтевой инфекции. По этой причине для лечения онихомикоза также применяют наружные препараты, включая циклопирокс, аморолфин и тиоконазол, хотя их эффективность еще ниже. Среди препаратов для наружного применения наиболее эффективным является циклопирокс, входящий в специально разработанный состав для нанесения на ногти, при применении которого наблюдается полное излечение у 13% пациентов и почти 30% достигают стадии стойкого улучшения после 48 недель ежедневного применения препарата с последующим 12 недельным посттерапевтическим наблюдением без лечения (Baran R, Tosti A, Hartman I et al. Инновационный водорастворимый биополимер повышает эффективность лака для ногтей с содержанием циклопирокса при лечении онихомикоза. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2009, 23:773-781).

С точки зрения медицины все еще существует огромная потребность в лечении онихомикоза, включая повышение уровня эффективности лечения с одновременным уменьшением рисков токсичности. Очевидно, что при системном лечении пациент систематически принимает большое количество препарата (21000 мг на пациента в случае терапии тербинафином), однако менее 1/1000 количества принятого препарата достигает цели лечения, т.е. ногтей. Если существует возможность осуществлять нанесение препарата непосредственно на место лечения, его систематическое воздействие и, как следствие, истинная токсичность лечения значительно уменьшаются, при этом эффективность сохранена.

В области техники известны попытки применить тербинафин в составе композиции для нанесения непосредственно на пораженные участки. EP 0515312 раскрывает композиции для нанесения на пораженные ногти, содержащие тербинафин в соединении с водонерастворимыми полимерными пленкообразующими агентами из группы поливинил ацетатов или сополимеров алкил эфира акриловой и метакриловой кислоты с веществами группы четвертичного аммония или сополимерами моноалкилового эфира метилвинилэфир-малеиновой кислоты.

Информация об эффективности указанных композиций не обнародована, однако факт, что в результате исследований композиций по прошествии более 20 лет не появилось соответствующего коммерческого препарата, позволяет сделать вывод, что описанный выше продукт оказался неэффективен. US 2012/0128612A1 раскрывает композиции для нанесения на пораженные ногти содержащие, как минимум, один летучий растворитель, как минимум, один пленкообразующий компонент и, как минимум, одно производное пиримидона с противогрибковым действием, при этом тербинафин можно факультативно

добавлять в композицию в качестве дополнительного активного ингредиента. US 5681849 раскрывает способ повышения растворимости активного ингредиента тербинафина и улучшения способности к растеканию посредством добавления водорастворимого или способного смешиваться с водой неионогенного поверхностно-активного вещества.

Недостатком такой композиции является то, что она больше подходит для нанесения на кожу, чем на ногти, поскольку затруднительно сохранить упомянутую композицию на ногтевой пластине в течение длительного времени.

US 7462362B2 раскрывает противогрибковое покрытие для ногтей, усиливающее всасывание тербинафина ногтевой пластиной. К сожалению, лак для ногтей, содержащий 10% тербинафина в покрытии для ногтей согласно указанному изобретению неэффективен по сравнению с плацебо, наносимым на ногтевую пластину пациентов, страдающих онихомикозом, ежедневно в течение 48 недель, при этом процент излечения пациентов, подвергаемых ежедневному лечению в течение 48 недель не превышает 2,2% (Elewski B, Ghannoum MA, Mauser P et al. Эффективность, безопасность и переносимость раствора тербинафина для ногтей для наружного нанесения для лечения пациентов с тяжестью поражения ногтей пальцев ног от легкой до средней: результаты трех рандомизированных исследований с использованием двойного слепого плацебо-контролируемого и открытого контролируемого по действующему препарату методов. J Eur Acad Dermatol Venerol, 2011, DOI: 10.1111/j. 1468 3083.2011.04373.x).

US 2008/0261986A1 раскрывает композицию для проведения ионтофореза, содержащую тербинафин, растворители и усилитель всасывания из группы бензойной кислоты, олеиновой кислоты, салициловой кислоты, цистеина, ацетилцистеина и мочевины.

WO 02/11764A2 раскрывает способ для усиления всасывания тербинафина в ногтевую пластину в соответствии с которым при помощи лазера в ногтевой пластине образуют несколько отверстий, что способствует всасыванию тербинафина из композиции, наносимой на ноготь.

Ни одно из приведенных выше изобретений предшествующего уровня техники не демонстрирует эффективность применения представленных композиций и методов, более того, последние два кажутся невыполнимыми в клинических условиях с практической точки зрения. WO 02/07683A1 раскрывает противогрибковую композицию для покрытия ногтей, содержащую противогрибковый агент, водорастворимый полимерный пленкообразующий агент, выбираемый из гидроксалкила и карбоксиалкила хитозанов, этил ацетат (в качестве усилителя всасывания), цетостеарил алкоголь (в качестве пластифицирующего агента), этанол и воду.

Неожиданно обнаружили, что более простая композиция, содержащая тербинафин в качестве единственного противогрибкового ингредиента, низкую концентрацию пленкообразующего агента и подходящие компоненты для растворения, является эффективной в лечении онихомикоза даже в том случае, если ее наносят на ногти один раз в неделю. Более того, оказалось, что композиция еще более эффективна при нанесении на ногти один раз в день в течение первого месяца, затем один раз в неделю до окончания лечения.

Описание изобретения

Объектом заявленного изобретения является Композиция для лечения онихомикоза, содержащая:

а) тербинафин или, его фармацевтически приемлемую соль в количестве от 9 до 11% по весу композиции,

б) гидроксипропил хитозана в количестве от 0,1 до 0,6% по весу композиции,

с) воду в количестве от 10 до 40% по весу композиции,

д) C₁-C₄ алканол или смесь C₁-C₄ алканолов в количестве от 60 до 80% по весу композиции.

В указанной композиции предпочтительно компонент а) является тербинафина гидрохлоридом.

Компонент б) предпочтительно присутствует в количестве от 0,2% до 0,4% по весу композиции.

Предпочтительное содержание компонента с) в композиции - в количестве от 18% до 30% по весу композиции.

Компонент д) выбирают из этанола, пропанола, изопропанола, бутанола и их смесей, причем предпочтительно компонент д) является этанолом.

Объектом изобретения является композиция, которая содержит:

а) от 9,5 до 10,5 % по весу тербинафина гидрохлорида,

б) от 0,2 до 0,4% по весу гидроксипропил хитозана,

с) от 18 до 30% по весу деионизированной воды, и

д) от 65 до 75% по весу этанола.

При этом предпочтительным содержанием композиции является:

а) примерно 10% по весу тербинафина гидрохлорида,

б) примерно 0,3% по весу гидроксипропил хитозана,

с) примерно 19,7% по весу деионизированной воды и

д) примерно 70% по весу этанола.

Указанная композиция представлена в виде лака для ногтей.

Указанную композицию местно наносят на пораженные участки ногтя с периодичностью один раз в неделю еженедельно на протяжении всего лечения, продолжающегося до года. Предпочтительно ежене-

дельному нанесению композиции предшествует период насыщения, во время которого композицию наносят ежедневно в течение от двух недель до двух месяцев включительно, предпочтительно одного месяца, после чего композицию наносят еженедельно. Неожиданно обнаружили, что при применении заявленной композиции нет необходимости наносить медпрепарат ежедневно на протяжении всего периода лечения во избежание потери лечебного эффекта из-за попадания воды на ногти. Таким образом, в течение периода лечения используется значительно меньшее количество препарата. Это является преимуществом не только с точки зрения удобства пациента, но также с точки зрения стоимости лечения и воздействия химического агента на пациента и окружающую среду. Более того, композиция согласно заявленному изобретению не нуждается в присутствии усилителя всасывания для проникновения активного ингредиента в ногтевую пластину и сквозь нее, поскольку в результате проведения как *in vitro*, так и *in vivo* исследований обнаружено, что активный ингредиент, тербинафин, достигает очень высокой концентрации в ткани ногтя.

Композиция согласно заявленному изобретению предпочтительно содержит тербинафин в виде тербинафина гидрохлорида.

Компонент а) в составе композиции содержится в количестве от 9 до 11 мас.%, предпочтительно от 9,5 до 10,5 мас.% и более предпочтительно, около 10 мас.% композиции.

Композиция согласно заявленному изобретению также содержит гидроксипропил хитозан, а именно, водорастворимый пленкообразующий агент в качестве компонента б). Пленкообразующие агенты по определению (см., например, DIN 55945 (12/1988)) являются компонентами связки, необходимыми для образования пленки, т.е. тонкого слоя или покрытия. Термин "водорастворимый" в данном контексте означает, что пленкообразующий агент полностью совместим с водой, так, что при температуре 20°C одна часть пленкообразующего агента растворима в 100 частях или меньше, предпочтительно 50 частях или меньше, более предпочтительно 30 частях или меньше, наиболее предпочтительно 10 или меньше частях воды. Компонент б) содержится в количестве от 0,1 до 0,6 мас.%, предпочтительно от 0,2 до 0,4 мас.% и более предпочтительно около 0,3 мас.% композиции. Композиция согласно заявленному изобретению также содержит воду в качестве компонента с). Компонент с) в соответствии с заявленным изобретением содержится в количестве от 10 до 40 мас.%, предпочтительно от 18 до 30 мас.%, более предпочтительно от 18 до 22 мас.% композиции.

Композиция согласно заявленному изобретению также содержит низший алканол или смесь низших алканолов в качестве растворителя, компонента д). Низший алканол предпочтительно представлен C₁-C₄-алканолом и его выбирают из этанола, пропанола, изопропанола или бутанола. Предпочтительно общее количество низшего алканола, содержащегося в композиции в соединении с водой, является достаточным для обеспечения приемлемого времени высыхания композиции, нанесенной на ногти. Приемлемое время высыхания, т.е. время, за которое композиция станет сухой на ощупь, предпочтительно менее 2 мин.

Компонент д) обычно используют в количестве, необходимом для придания композиции вышеуказанных свойств. Предпочтительно, что компонент д) содержится в композиции в соответствии с заявленным изобретением в количестве от 60 до 80 мас.%, более предпочтительно от 65 до 75 мас.% и наиболее предпочтительно около 70 мас.% композиции.

В соответствии с воплощением заявленного изобретения композиция состоит из а) от 9,5 до 10,5% по весу тербинафина гидрохлорида, б) от 0,2 до 0,4% по весу гидроксипропил хитозана, с) от 18 до 30% по весу деионизированной воды и д) от 65 до 75% по весу этанола.

В соответствии с другим воплощением заявленного изобретения композиция состоит из а) около 10% по весу тербинафина гидрохлорида, б) около 0,3% по весу гидроксипропил хитозана, с) около 19,7% по весу деионизированной воды и д) около 70% по весу этанола.

Для целей настоящего изобретения выражение "состоит, главным образом, из" означает, что заявленная композиция, в дополнение к компонентам а), б), с) и д), может факультативно содержать другие эксципиенты и/или адьюванты, которые, однако, не должны содержаться в количестве больше 8% по весу композиции; при этом пластификаторы и/или усилители всасывания исключены из таких дополнительных факультативных эксципиентов и адьювантов.

Согласно представленному воплощению композиция заявленного изобретения состоит из компонентов а), б), с) и д), сумма которых составляет 100 мас.%.

Композиция заявленного изобретения проиллюстрирована, но не ограничена следующими примерами. Количество всех компонентов указано в мас.%.

Пример 1.

В соответствии с описанием заявленного изобретения приготовлены следующие образцы P-13-004, P-13-005, P-13-008 и P-13-009 со следующим составом композиций, мас.%:

Ингредиент	Номер образца	
	<i>P-13-004</i>	<i>P-13-005</i>
	<i>P-13-008</i>	<i>P-13-009</i>
Тербинафина гидрохлорид	5,0	10,0
Гидроксипропил хитозан	0,3	0,3
Этанол 96%	70,0	70,0
Вода	24,7	19,7

Приготовление

Композиции приготовлены с использованием закрытого сосуда с мешалкой. Помещенные в сосуд этанол, вода и тербинафина гидрохлорид образуют гомогенную смесь. После этого добавляют гидроксипропил хитозан и полученную смесь перемешивают до полного растворения.

Пример 2 (сравнительный).

В соответствии с композицией, раскрытой в WO 02/07683A1, приготовлены образцы P-13-006, P-13-007, P-13-010 и P-13-011 со следующим составом, в мас. %:

Ингредиент	Номер образца	
	<i>P-13-006</i>	<i>P-13-007</i>
	<i>P-13-010</i>	<i>P-13-011</i>
Тербинафина гидрохлорид	5,0	10,0
Гидроксипропил хитозан	0,3	0,3
Этанол 96%	73,0	73,0
Вода	16,0	11,0
Этил ацетат	4,0	4,0
Цетостеарил алкоголь	1,0	1,0

Приготовление

Композиции приготовлены с использованием закрытого сосуда с мешалкой. Помещенные в сосуд этанол, этил ацетат, цетостеарил алкоголь, тербинафина гидрохлорид и вода образуют гомогенную смесь. После этого добавляют гидроксипропил хитозан и полученную смесь перемешивают до полного растворения.

Пример 3.

Композиции, приготовленные по примеру 1 (образец P-13-008 и образец P-13-009) и по примеру 2 (образец P-13-010 и образец P-13-011) выдерживали в указанных температурных условиях (5 и 10°C) в течение как минимум 1 ч. Образцы, сфотографированные до и после выдержки при каждой из температур для оценки внешнего вида раствора, представлены на фиг. 1 и 2.

Наблюдения приведены в табл. 1.

Таблица 1

Номер образца	T=5°C	T=10°C
P-13-008	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор
P-13-009	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор
P-13-010	Белые хлопья	Белые хлопья
P-13-011	Белые хлопья	Непрозрачный раствор

Как легко можно заметить, растворы, приготовленные в соответствии с заявленным изобретением (образец P-13-008 и образец P-13-009), превосходят растворы, приготовленные в соответствии с изобретением, раскрытым в WO 02/07683A1 (образец P-13-010 и образец P-13-011) при воздействии на них температур ниже 10°C, поскольку в них не наблюдается выпадение осадка в виде белых хлопьев. Отсутствие белых хлопьев позволяет транспортировать приготовленные в соответствии с заявленным изобретением композиции без необходимости контроля температуры окружающей среды во время холодного времени года.

Пример 4.

Композиции, приготовленные по примеру 1 (образец P-13-004 и образец P-13-005) и по примеру 2 (образец P-13-006 и образец P-13-007) подвергли ускоренному испытанию на стабильность, выдерживая при температуре выше 40°C в течение одной недели в камере с регулируемой температурой, для оценки технологической устойчивости.

Образцы сфотографировали до и после выдержки для оценки цвета раствора в соответствии с Европейской Фармакопеей (монография 2.2.2, метод II, 7-й выпуск - 7,0) для желтого цвета (Y) и коричнево-желтого (BY). В соответствии с указанной монографией Европейской фармакопеи для оценки цвета растворов применяют 7-бальную шкалу, где Y1 соответствует наиболее насыщенному желтому и Y2, Y3 и т.д. соответствуют менее и менее насыщенному желтому, Y7 - наименее желтый, не желтый сравним по цвету с водой. Аналогично, BY1 соответствует наиболее насыщенному коричнево-желтому, а BY7 - наименее насыщенному коричнево-желтому. Не коричнево-желтый сравним по цвету с водой. Для исследований использовали одинаковые пробирки из бесцветного прозрачного нейтрального стекла с плоским дном и внутренним диаметром от 15 до 25 мм, исследуемые жидкости сравнивали с водой или соответ-

ствующим цветным раствором. Цвета сравнивали при рассеянном дневном свете, в вертикальном положении на белом фоне. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

Номер образца	t0	t=1 неделя
P-13-004	Y7; BY7	Y7; BY7
P-13-005	Y7; BY7	Y7; BY7
P-13-006	Y7; BY7	Y6; BY6
P-13-007	Y7; BY7	Y5; BY5

Заключение.

Растворы, приготовленные в соответствии с заявленным изобретением (образец P-13-004 и образец P-13-005) превосходят растворы, приготовленные в соответствии с изобретением, раскрытым в WO 02/07683A1 (образец P-13-006 и образец P-13-007) при воздействии на них температуры выше 40°C, поскольку не происходит обесцвечивание растворов. Отсутствие обесцвечивания позволяет хранить приготовленные в соответствии с заявленным изобретением композиции без необходимости контроля температуры.

Пример 5. Приготовлены композиции лака для ногтей следующего состава в мас. долях:

Тербинафина гидрохлорид	1%	2%	4%	5%	8%	10,0%
Гидроксипропил хитозан	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%
Деионизированная вода	28,7%	27,7%	25,7%	24,7%	21,7%	19,7%
Этанол	70,0%	70,0%	70,0%	70,0%	70,0%	70,0%

Композиции приготовлены с использованием закрытого сосуда с мешалкой. Помещенные в сосуд этанол, деионизированная вода и тербинафина гидрохлорид образуют смесь. После этого добавляют гидроксипропил хитозан и полученную смесь перемешивают до полного растворения.

Полученные композиции лака для ногтей на вид прозрачные и однородные и остаются совершенно прозрачными и бесцветными даже после продолжительного хранения.

Пример 6. In vitro активность

Экспериментальное исследование онихомикоза in vitro было проведено для оценки превентивной и лечебной активности композиций, содержащих тербинафина гидрохлорид в количестве 1, 4 и 8% по примеру 5. Композиции сравнивали с необработанным контролем и с плацебо. В качестве тестовых организмов использовали клинические штаммы *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale* (2 штамма) и *Microsporum canis*. В качестве образцов ногтей человека использовали срезы копыт особей обоих полов крупного рогатого скота возрастом от 8 до 12 месяцев. Для оценки превентивной активности композиций, фрагменты ногтей упомянутых животных толщиной 70µm, предварительно помещенные в разные противогрибковые композиции и высушенные на воздухе, вводили в агаризованную среду чашки Петри, инокулированную клиническими штаммами, и инкубировали в течение 21 дня включительно с еженедельным наблюдением и еженедельным перемещением в стерильные чашки для подтверждения роста. Для оценки активности композиций в лечении онихомикоза фрагменты ногтей указанных животных толщиной 120 мкм поместили в чаши, предварительно инокулированные клиническими штаммами, и инкубировали 21 день включительно. Затем ногти, покрытые мицелием, или подвергли лечению различными композициями и плацебо или не подвергали лечению, переместив в чаши с агаризованной средой, и хранили в инкубационных условиях 21 день включительно, еженедельно проводя наблюдения. Результаты, полученные в результате исследования, продемонстрировали полный и устойчивый рост грибка при отрицательном контроле, и на ногтях, подвергаемых лечению плацебо. Нанесение 1, 4 и 8% композиций на незараженные (здоровые) ногти способствовало предотвращению роста грибка (табл. 3). Рост грибка не зафиксирован на ногтях, покрытых мицелием, и последовательно подвергаемых лечению композициями, содержащими тербинафина гидрохлорид в количестве 1, 4 и 8% по примеру 5 во всех тестовых концентрациях, что также свидетельствует о лечебной активности препарата (табл. 4).

Таблица 3. Исследование In Vitro. Превентивная активность композиций, содержащих 1, 4 и 8% тербинафина гидрохлорида по примеру 5 при проведении эксперимента in vitro на образцах онихомикоза

Вещество	Штамм	MEAN RING° (мм) ПОСЛЕ К-ВА ИССЛЕДОВАНИЯ ДНЕЙ						РОСТ ПОСЛЕ ПЕРЕМЕЩЕНИЯ, ДЕНЬ ОЦЕНКИ			
		3	6	9	12	15	18	21	7*	14*	21*
	<i>T. mentagrophytes</i>	24	24	7	0	0	0	0	-	-	-
Тербинафина гидрохлорид 1%	<i>T. mentagrophytes</i>	>	>	>	>	>	>	>	-	-	-
	<i>T. rubrum</i>	>	>	>	>	>	>	>	-	-	-
	<i>M. canis</i>	>	>	>	>	>	>	>	-	-	-
Тербинафина гидрохлорид 4%	<i>T. mentagrophytes</i>	26	28	16	12	10	8	5	-	-	-
	<i>T. mentagrophytes</i>	>	>	>	>	>	>	>	-	-	-
	<i>M. canis</i>	>	>	>	>	>	>	>	-	-	-
Тербинафина гидрохлорид 8%	<i>T. mentagrophytes</i>	37	36	29	28	25	23	23	-	-	-
	<i>T. mentagrophytes</i>	>	>	>	>	>	>	>	-	-	-
	<i>M. canis</i>	>	>	>	>	>	>	>	-	-	-
Необработанный контроль	<i>T. mentagrophytes</i>	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+
	<i>T. mentagrophytes</i>	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+
	<i>T. rubrum</i>	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+
	<i>M. canis</i>	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+
Плацебо	<i>T. mentagrophytes</i>	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+
	<i>T. mentagrophytes</i>	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+
	<i>T. rubrum</i>	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+
	<i>M. canis</i>	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+

°= среднее 4 измерений + = рост; - = отсутствие роста

>= контрольный кольцевидный слой больше 40 мм

* рост или отсутствие роста грибка оценивали через три недели после перемещения

Таблица 4. Исследование In Vitro лечебной активности композиций, содержащих 1, 4 и 8% тербинафина гидрохлорида по примеру 5 при проведении эксперимента in vitro на образцах онихомикоза

ВЕЩЕСТВО	ШТАММ	Вывод из исследования нелеченых ногтей после к-ва недель:								
		1			2			3		
		Рост*после к-ва дней 7	Рост*после к-ва дней 14	Рост*после к-ва дней 21	Рост*после к-ва дней 7	Рост*после к-ва дней 14	Рост*после к-ва дней 21	Рост*после к-ва дней 7	Рост*после к-ва дней 14	Рост*после к-ва дней 21
Тербинафина гидрохлорид 1%	<i>T. mentagrophytes</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	<i>T. mentagrophytes</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	<i>T. rubrum</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	<i>M. canis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Тербинафина гидрохлорид 4%	<i>T. mentagrophytes</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	<i>T. mentagrophytes</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	<i>T. rubrum</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Тербинафина гидрохлорид 8%	<i>T. mentagrophytes</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	<i>T. mentagrophytes</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	<i>T. rubrum</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	<i>M. canis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Необработанный контроль	<i>T. mentagrophytes</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	<i>T. mentagrophytes</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	<i>T. rubrum</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	<i>M. canis</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Плацебо	<i>T. mentagrophytes</i>	-	+	+	+	+	+	+	+	+
	<i>T. mentagrophytes</i>	-	+	+	+	+	+	+	+	+
	<i>T. rubrum</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	<i>M. canis</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+

*рост грибка на леченых ногтях

Пример 7 (Клинические результаты - наружное применение препарата один раз в неделю еженедельно)

Оценку эффективности проводили на пациентах со степенью поражения онихомикоза от легкой до средней степени тяжести в зависимости от дерматофитов, подвергаемых при лечении воздействию композиций в соответствии с заявленным изобретением.

Пациентов распределили случайным образом на три группы, осуществляя лечение параллельно в

течение 24 недель композициями с 10 или 5% тербинафина гидрохлорида по примеру 5. Композицию с содержанием 10% тербинафина гидрохлорида наносили на ногти один раз в день ежедневно (10% o.d., n=19) или один раз в неделю еженедельно (10% o.w., n=20), а композицию с содержанием 5% тербинафина гидрохлорида наносили на ногти один раз в день ежедневно (5% o.d., n=18). Эффективность оценивали по уменьшению площади поражения ногтя в конце лечения по сравнению с начальным измерением, и результаты сравнивали с результатами, полученными в группе, применяющей композицию по примеру 5 с содержанием более низкой концентрации тербинафина гидрохлорида (1-2%, n=31).

Всего 88 пациентов были задействованы в оценке эффективности. Исследование было направлено на сравнение уменьшения площади пораженного ногтя при применении 1-2% o.d. и 5% o.d., 10% o.d., 10% o.w. Задачей исследования также являлось определение наиболее эффективного режима дозирования. Внешний вид пораженных ногтей пальцев ног оценивали методом независимого слепого исследования и планиметрию измеряли при помощи компьютерного анализа изображений. Соотношение площади поражения и общей площади ногтя в различные промежутки времени выбрали в качестве показателя эффективности.

Указанный показатель уменьшился на 11,1% в конце лечения по сравнению с начальным уровнем в группе пациентов, получающих композиции с содержанием 5 и 10% тербинафина гидрохлорида, в то время как положительный результат не был отмечен в группе лечения 1-2% o.d. (+2,4%), разница статистически значима ($p=0,001$, ANCOVA (анализ ковариации)). Дополнительно, среди различных режимов дозирования был проведен сравнительный анализ пар. Статистически значимая зависимость эффективности от режима дозирования наблюдалась через 24 недели: статистически значимая разница отмечена между 10% o.w. и 1-2% o.d. (-12,8% по сравнению с +2,4%, $p=0,0383$) и между 5% o.d. и 1-2% o.d. (-11,1% по сравнению с +2,4%, $p=0,0254$). Разница между 10% o.d. и 1-2% o.d. (-9,7% по сравнению с +2,4%) незначительна. Представленные результаты свидетельствуют о том, что композиции по примеру 1 с более высокой концентрацией тербинафина гидрохлорида превосходят композиции с его низкой концентрацией с точки зрения эффективности лечения онихомикоза. Неожиданно, наилучшие результаты получены при применении композиции с 10% содержанием тербинафина гидрохлорида при нанесении один раз в неделю еженедельно.

Пример 8. Дермальная переносимость, исследуемая на крысах

Приготовили две композиции в виде лака для ногтей с содержанием следующих компонентов по весу:

Ингредиент	Композиция А	Композиция В
Тербинафина гидрохлорид	10,0%	15,0%
Гидроксипропил хитозан	0,3%	2,0%
Деионизированная вода	19,7%	13,0%
Этанол	70,0%	70,0%

Дермальную переносимость обеих композиций оценивали на крысах обоих полов при проведении двух идентичных 28-дневных исследований. Препарат наносили ежедневно, накладывали полужакрытую повязку и оставляли на 6 ч. Процедуру повторяли ежедневно в течение 28 дней.

Переносимость оценивали по внешнему виду и степени дермальных изменений. При нанесении композиции А, содержащей 10% тербинафина и 0,3% гидроксипропил хитозана отмечены лишь незначительные локализованные нежелательные проявления (покраснения, корки и шелушение).

При нанесении композиции В, содержащей 15% тербинафина гидрохлорида и 2,0% гидроксипропил хитозана отмечены следующие локализованные побочные эффекты: язвы/эрозии, образование корок, эпителиальная гиперплазия, инфильтрация клеток воспаления, фиброз и паракератоз, с увеличением степени тяжести и интенсивности проявлений у животных женского пола.

В заключение необходимо отметить, что при испытании на животных композиция А переносима лучше, чем композиция В.

Пример 9. Ускоренное испытание на стабильность

Композиции, приготовленные согласно заявленному изобретению по примеру 1 (образец Р-13-004 и образец Р-13-005) и композиции, приготовленные согласно WO 02/07683A1 по примеру 2 (образец Р-13-006 и образец Р-13-007) подвергли ускоренному испытанию на стабильность, выдерживая при температуре выше 40°C в течение одной недели в камере с регулируемой температурой для оценки технологической устойчивости.

Вязкость определяли при помощи вискозиметра размера 1 с подвешенным уровнем согласно Европейской Фармакопее (7-е издание, монография 2.2.9) при температуре $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$.

Вискозиметр с подвешенным уровнем, в соответствии с упомянутым источником, заполнили подходящим количеством жидкости (примерно 17 мл).

Время вытекания жидкости от отметки вискозиметра Е до отметки F измерили секундомером; при этом временем вытекания исследуемой жидкости считали среднее трех измерений.

Кинематическую вязкость η , выраженную в миллипаскалях на секунду (мПа) вычисляют по формуле:

$$v = kt,$$

где k - постоянная вискозиметра, в миллиметрах квадратных на секунду в квадрате, определяемая с использованием соответствующей фармакопейной жидкости для калибровки вискозиметров,
 t - время вытекания испытуемой жидкости, в секундах.

Данные кинематической вязкости, полученные на момент начала исследований (t_0 , т.е. до воздействия температуры выше 40°C), сравнили с данными, полученными через 2 недели после воздействия температуры выше 40°C , разницу определяли в %.

Для целей заявленного изобретения приемлемым уменьшением вязкости считается определяемая в % разница в вязкости относительно начальной отметки, не превышающая значения 10%.

Результаты представлены в табл. 5.

Таблица 5

Номер образца	Кинематическая вязкость (мПа)		% разница
	t_0	$t=2$ недели	
P-13-004	375,17	353,40	-5,8036
P-13-005	396,37	363,75	-8,2305
P-13-006	645,40	558,64	-13,443
P-13-007	650,07	557,67	-14,213

Заключение.

Растворы, приготовленные в соответствии с заявленным изобретением (образец P-13-004 и образец P-13-005) превосходят растворы, приготовленные в соответствии с изобретением, раскрытым в WO 02/07683A1 (образец P-13-006 и образец P-13-007) при воздействии на них температуры выше 40°C , поскольку наблюдается допустимое уменьшение вязкости. Указанное допустимое уменьшение вязкости свидетельствует о повышенной технологической устойчивости.

Пример 10 (продолжительность высыхания)

Композиции, приготовленные согласно заявленному изобретению по примеру 1 (образец P-13-004 и образец P-13-005) и композиции, приготовленные согласно WO 02/07683A1 по примеру 2 (образец P-13-006 и образец P-13-007) сравнивали с целью определения продолжительности высыхания при нанесении на ногти, т.е. времени, за которое растворитель испаряется, при этом поверхность ногтя становится сухой на ощупь.

Время испарения определяли посредством измерения уменьшения массы композиции, нанесенной в определенном количестве на предметное стекло заданного размера, через определенное количество времени. Пять микролитров препарата нанесли на поверхность площадью 2 см^2 . Эксперименты проводили при комнатной температуре. Для каждого образца произвели три измерения, для расчета взяли среднее значение. Высыхание зафиксировали, когда количество нанесенного препарата уменьшилось как минимум на 80% по весу. Результаты представлены в табл. 6.

Таблица 6. Время испарения

Номер образца	Время испарения (сек.)
P-13-004	65
P-13-005	70
P-13-006	145
P-13-007	100

Растворы, приготовленные в соответствии с заявленным изобретением (образец P-13-004 и образец P-13-005) превосходят растворы, приготовленные в соответствии с изобретением, раскрытым в WO 02/07683A1 (образец P-13-006 и образец P-13-007) в том, что время их высыхания меньше, что делает препарат удобным для использования: пациенту необходимо меньшее количество времени для высыхания нанесенного на ногти препарата прежде, чем задействовать свои руки/ноги в обычной ежедневной деятельности.

Пример 11 (Клинические результаты - нанесение препарата один раз в неделю еженедельно с предварительным лечением насыщающей дозой)

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое с одинаковой кратностью нанесения, плацебо-контролируемое, с выбором оптимального режима дозирования, исследование в параллельных группах было проведено на пациентах с от легкой до средней степени тяжести поражения дерматофитным онихомикозом (дистальным латеральным подногтевым онихомикозом с клиническим вовлечением в процесс 25-60% площади целевых ногтей ног, без образования дерматофитов или поражения дермального матрикса/ногтевой лунки) в течение 52 недель в соответствии с одной из следующих схем лечения:

1) 10% тербинафина гидрохлорид один раз в день ежедневно по примеру 1 на протяжении всего периода лечения (P-3058 10% o.d., n= 93),

2) 10% тербинафин один раз в день ежедневно по примеру 1 в течение первого месяца, с после-

дующим нанесением 10% тербинафина один раз в неделю до окончания лечения, (P-3058 10% o.w., n=91),
 3) 5% тербинафина гидрохлорид один раз в день ежедневно по примеру 1 (P-3058 5% o.d., n=94),
 4) носитель, не содержащий ни тербинафин, ни любой другой противогрибковый агент (n=92: 58 o.d. и 34 o.w.).

За периодом лечения следовал 24-недельный период пост-терапевтического наблюдения.

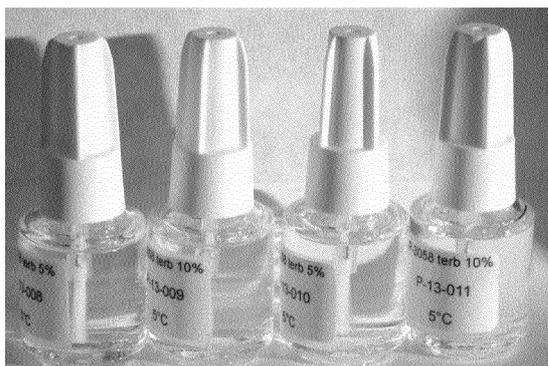
Исследование направлено на оценку влияния различных доз исследуемого препарата P-3058, по сравнению с носителем, при лечении онихомикоза, определяемую в конце периода последующего наблюдения (неделя 76). Первичным критерием оценки эффективности была доля пациентов достигших уровня "ремиссии и улучшения состояния" в конце периода отмывки (неделя 76), определяемом как комбинированный показатель клинического вовлечения в процесс $\leq 10\%$ целевых пораженных ногтей пальцев ног и микологического излечения (отрицательное микроскопическое КОН исследование и культура с отсутствием роста) в различные периоды времени в течение лечения и в течение периода отмывки.

В итоге, в исследовании эффективности принимали участие 370 пациентов (модифицированная популяция ИТТ). На исходном уровне процент площади поражения целевых ногтей пальцев ног составлял в среднем 40,7% (min: 14, max: 70). Результаты были следующие: в отношении первичного критерия оценки эффективности в конце периода пост-терапевтического наблюдения (неделя 76) доля пациентов, достигших уровня ремиссии и улучшения состояния составляла: 16,13% при применении P-3058 10% o.d., 15,96% при применении P-3058 5% o.d., 23,08% при применении P-3058 10% o.w., 20,65% в группе, получающей носитель. По отношению к ключевой вторичной конечной точке оценки эффективности в конце периода пост-терапии (неделя 76), доля полностью излеченных пациентов составляла: 8,6% при применении P-3058 10% o.d., 7,45% при применении P-3058 5% o.d., 10,99% при применении P-3058 10% o.w., 6,52% в группе, получающей носитель.

Неожиданно, что и в первичной, и вторичной точках оценки эффективности в группе пациентов, применяющих для лечения композицию 10% тербинафина o.w. в соответствии с заявленным изобретением, наблюдались самые лучшие показатели по сравнению со схемами лечения и 10 и 5% тербинафином o.d.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для лечения онихомикоза, содержащая:
 - a) тербинафин или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от 9 до 11% по весу композиции,
 - b) гидроксипропил хитозана в количестве от 0,1 до 0,6% по весу композиции,
 - c) воду в количестве от 10 до 40% по весу композиции,
 - d) C₁-C₄ алканол или смесь C₁-C₄ алканолов в количестве от 60 до 80% по весу композиции.
2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что компонент a) является тербинафина гидрохлоридом.
3. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что компонент b) присутствует в количестве от 0,2 до 0,4% по весу композиции.
4. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что компонент c) присутствует в количестве от 18 до 30% по весу композиции.
5. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что компонент d) выбран из этанола, пропанола, изопропанола, бутанола и их смесей.
6. Композиция по п.5, отличающаяся тем, что компонент d) является этанолом.
7. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что содержит:
 - a) от 9,5 до 10,5% по весу тербинафина гидрохлорида,
 - b) от 0,2 до 0,4% по весу гидроксипропил хитозана,
 - c) от 18 до 30% по весу деионизированной воды и
 - d) от 65 до 75% по весу этанола.
8. Композиция по п.7, отличающаяся тем, что состоит из
 - a) примерно 10% по весу тербинафина гидрохлорида,
 - b) примерно 0,3% по весу гидроксипропил хитозана,
 - c) примерно 19,7% по весу деионизированной воды и
 - d) примерно 70% по весу этанола.
9. Композиция п.1, отличающаяся тем, что композиция представлена в виде лака для ногтей.



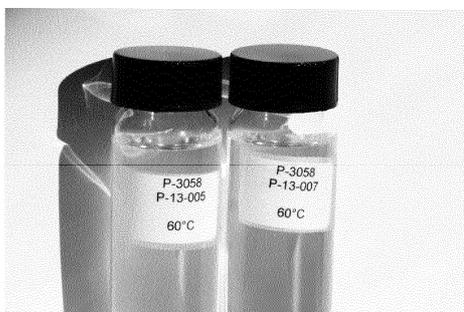
Фиг. 1

Образцы P-13-008, P-13-009, P-13-010 и P-13-011 до воздействия на них температуры 5°C.



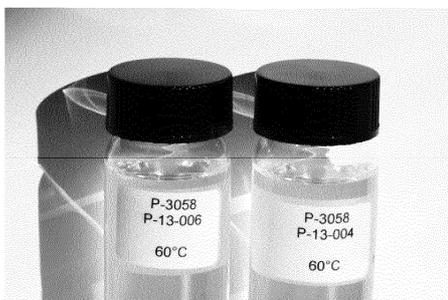
Фиг. 2

Образцы P-13-008, P-13-009, P-13-010 и P-13-011 после воздействия на них температуры 5°C в течение 1 ч



Фиг. 3

Образцы P-13-005 и P-13-007 после воздействия на них температуры выше 40°C в течение 1 недели



Фиг. 4

Образцы P-13-004 и P-13-006 после воздействия на них температуры выше 40°C в течение 1 недели



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
