

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202090829 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.10.30

(22) Дата подачи заявки
2020.04.23

(51) Int. Cl. A61K 31/535 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ ПРОТИВОГРИБКОВОГО СРЕДСТВА И ПРАМОКСИНА ДЛЯ
МЕСТНОГО НАНЕСЕНИЯ

(31) 201941016262

(32) 2019.04.24

(33) IN

(71) Заявитель:
ДР. РЕДДИ'З ЛАБОРАТОРИЗ
ЛИМИТЕД (IN)

(72) Изобретатель:
Чаругулла Суджее Нарайян, Накви
Сиед Мухтаба Хуссейн, Митгал
Раджан, Мехта Суйог, Чудхури Ануп
Авиджит, Самал Алок Ранджан,
Тивари Абхиджит, Галанде Вишал
Харибхау, Гухе Нилеш (IN)

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к композициям для местного нанесения, включающим одно или несколько противогрибковых средств и прамоксин. Композиции для местного нанесения включают один или несколько носителей, эмульгаторов, подщелачивающих средств. Также описываются способы получения таких композиций. Настоящее изобретение также относится к применению таких композиций, предназначенных для местного нанесения, для лечения и предупреждения дерматофитных инфекций или дерматомикозов.

202090829

A1

A1

202090829

КОМПОЗИЦИИ ПРОТИВОГРИБКОВОГО СРЕДСТВА И ПРАМОКСИНА ДЛЯ МЕСТНОГО НАНЕСЕНИЯ

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к топическим композициям (композициям для местного нанесения), включающим одно или несколько противогрибковых средств и прамоксин. Также описаны способы получения таких композиций.

Предпосылки создания изобретения

Дерматофиты представляют собой грибы, которые вторгаются и размножаются в кератинизированных тканях (коже, волосах и ногтях), вызывая инфекцию. На основании их видов дерматофиты можно разделить на три группы: *Trichophyton* (которые вызывают инфекции на коже, волосах и ногтях), *epidermophyton* (которые вызывают инфекции на коже и ногтях) и *microsporum* (которые вызывают инфекции на коже и волосах). По типу распространения их классифицируют как антропофильные, зоофильные и геофильные. Кроме того, по месту поражения их классифицируют клинически на *tinea capitis* (голова), *tinea faciei* (лицо), *tinea barbae* (борода), *tinea corporis* (тело), *tinea manus* (кисть руки), *tinea cruris* (пах), *tinea pedis* (стопа) и *tinea unguium* (ногти).

Дерматофиты являются наиболее часто встречающимся фактором поверхностных грибковых инфекций в мире и широко распространены в развивающихся странах, особенно в тропических и субтропических странах, где высокая температура окружающей среды и относительная влажность способствуют их росту. Патогенез дерматофитной инфекции включает комплексное взаимодействие между хозяином, агентом и окружающей средой. Факторами, которые предрасполагают к такой инфекции, являются сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, лимфомы, статус иммунокомпрометированного пациента или синдром Кушинга, преклонный возраст, и эти заболевания могут приводить к тяжелым, обширным или неподдающимся лечению дерматофитиям. Некоторые участки тела более восприимчивы к развитию дерматофитных инфекций, такие как интертригинозные области (веб-участки тела и пах), где избыточное потение, мацерация и щелочной pH благоприятствуют росту грибка. Дерматофитные инфекции могут присутствовать в различных формах, в зависимости от места и конкретной этиологии.

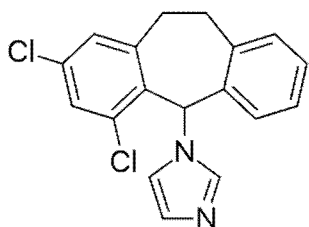
Ряд топических и системных противогрибковых средств, включая ряд комбинированных продуктов, доступен для лечения дерматофитных или грибковых инфекций. Как правило, топические противогрибковые терапии обладают преимуществами перед системным лечением в случае поверхностных инфекций.

Топическую терапию рекомендуют в случае локализованной инфекции, поскольку дерматофиты редко проникают в живые ткани. Топическую терапию следует применять к повреждению и по меньшей мере на расстоянии 2 см от этой области один или два раза в день в течение по меньшей мере 2-3 недель, в зависимости от того, какое средство используют. Некоторые из топических противогрибковых средств представляют собой азолы и аллиламины, и для них показана высокая степень клинической эффективности. Эти средства ингибируют синтез эргостерола – основного стерина мембраны клетки гриба.

Топические азолы (например, эберконазол, эконазол, кетоконазол, клотримазол, миконазол, оксиконазола, сулконазол, сертаконазол, луликоназол) ингибируют цитохром-Р-450-зависимый фермент ланостерол-14-альфа-деметилазу, который превращает ланостерол в эргостерол. Ингибирование этого фермента приводит к неустойчивым клеточным мембранам грибов и вызывает утечки через мембраны. Ослабленный дерматофит не способен к репродукции и постепенно погибает за счет фунгистатического действия.

Аллиламины (например, нафтифин, тербинафин) и родственный бензиламинбутенафин ингибируют скваленэпоксидазу, которая превращает сквален в эргостерол. Ингибирование этого фермента вызывает внутриклеточное накопление сквалена, токсичного для клеток грибов, и ведет к быстрой гибели клеток. Амилламины эффективно связываются с роговым слоем в силу их липофильной природы. Они также глубоко проникают в волосяные фолликулы.

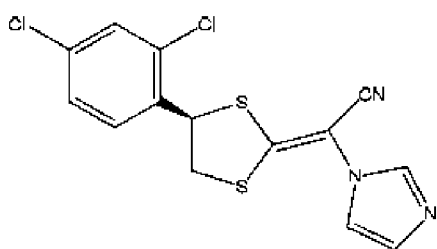
Эберконазол представляет собой имидазол с широким спектром противогрибковой активности, эффективный против широкого ряда дрожжей и грибов, таких как дерматофиты, кандидоза, дрожжей (*Malassezia furfur*) и разноцветного лишая. В химии он известен как 1-(2,4-дихлор-10,11-дигидро-5Н-дibenzo[a,d]циклогептен-5-ил)-1Н-имидазол) и показан на фигуре ниже.



Эберконазол является или фунгицидным, или фунгистатическим в зависимости от его концентрации, причем он имеет фунгицидную активность при более высоких концентрациях. Он ингибирует синтез эргостерола. В высоких концентрациях он способствует утечке более мелких молекул через клеточные мембраны. Также показано,

что он обладает противовоспалительной активностью *in vivo*. Это свойство применимо при таких состояниях, как воспаление при микозах кожи, благоприятствуя, таким образом, ослаблению симптомов воспаления и усилению приверженности пациентов лечению. Эберконазол, в виде 1% крема, доступен на рынке как противогрибковое средство, имеющее характерную молекулярную структуру, которая является двойственной – липофильно-гидрофильной.

Луликоназол представляет собой противогрибковое средство, которое принадлежит к классу азолов. Химически луликоназол представляет собой (2E)-2-[(4R)-4-(2,4-дихлорфенил)-1,3-дителиан-2-илиден]-2-имидазол-1-илацетонитрил. Его структурная формула



Хотя точный механизм его действия против дерматофитов неизвестен, оказывается, что луликоназол ингибирует синтез эргостерола путем ингибирования фермента ланостеролдеметилазы. Ингибирование активности этого фермента азолами приводит к снижению количеств эргостерола – составляющей клеточных мембран грибов, и соответствующему накоплению ланостерола. Луликоназол, в виде 1% крема, доступен на рынке как противогрибковое средство, показанное для топического лечения межпальцевого дерматомикоза стоп, пахового дерматомикоза и дерматомикоза гладкой кожи, вызванных организмами *Trichophyton rubrum* и *Epidermophyton floccosum*, у пациентов в возрасте 18 лет и старше.

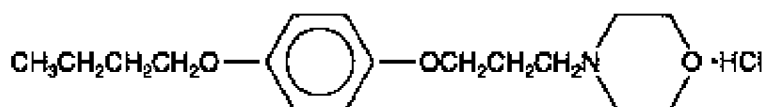
Основными симптомами, связанными с дерматофитными инфекциями или дерматомикозами, являются зуд, жжение и общее раздражение кожи, которые в значительной степени ассоциируются с воспалительной реакцией организма на патоген. Симптомы воспаления особенно выражены при инфекциях, вызванных зоофильными грибами, такими как *M. canis*. Зуд является основным симптомом у многих пациентов; в частности, пациенты с паховым дерматомикозом (обычно известным как паховая эпидермофития) часто испытывают сильный зуд. Зуд является наиболее обычным симптомом заболевания кожи и может лучше всего определяться как неприятное ощущение, которое ведет к желанию чесаться. Острый зуд ведет к хроническому состоянию, которое может прогрессировать до боли, когда постоянное расчесывание ведет к мацерации и развитию вторичной инфекции. Показано, что чесание и зуд,

ассоциированные с дерматомикозом, имеют существенное негативное влияние на связанное с кожей качество жизни.

Часто рекомендуют добавлять в схему топического лечения грибковых заболеваний кортикостероид слабой-умеренной активности для ослабления симптомов, связанных с дерматофитными инфекциями. Основным преимуществом комбинирования лечения грибковых заболеваний с кортикостероидом является то, что последний способствует быстрому прекращению воспалительных изменений и симптомов, обычно ассоциируемых с микозами, такими как зуд, жжение и эритема. Стероид может обеспечить быстрое ослабление воспалительного компонента инфекции, но стероид следует применять в течение нескольких первых дней лечения. Кроме того, длительное применение стероидов ведет к постоянным и повторным инфекциям, большей продолжительности схем лечения и вредным эффектам, включая, без ограничения указанным, атрофию, атрофические полосы кожи и телеангиэктазию.

Таким образом, остается неудовлетворенной потребность в более безопасном топическом лечении грибковых заболеваний, которое не только направлено на дерматофитные инфекции, но также лечит симптомы зуда и таким образом улучшает связанное с кожей качество жизни пациента.

Гидрохлорид прамоксина, топический анестетик, который, как полагают, проявляет противозудное действие путем стабилизации мембран чувствительных нервов, эффективно ослабляет зуд у пациентов с ксерозом, уремическим зудом и псориазом, и используется как одно средство или в комбинации с топическими стероидами слабой активности или лосьоном с молочной кислотой. В химии он известен как гидрохлорид 4-(3-(п-бутоксифенокси)пропил)морфолина и имеет приведенную далее структуру. Прамоксин также используют в косметических композициях.



Не имеется одобренных лекарственных противогрибковых средств, включающих прамоксин, доступных в настоящее время на каком-либо рынке для улучшения имеющихся схем лечения грибковых заболеваний с целью ослабления симптомов, связанных с дерматофитными инфекциями.

Затруднительно получить противогрибковое средство и прамоксин в единой композиции, так как большинство противогрибковых средств являются гидрофобными по своей природе, а прамоксин является гидрофильным.

В попытке разработать улучшенную противогрибковую композицию для местного нанесения авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что применение

прамоксина вместе с противогрибковым средством и одним или несколькими подходящим образом выбранными фармацевтически приемлемыми эксципиентами приводит к композиции, которая является устойчивой и эффективной при лечении дерматофитных инфекций или дерматомикозов с дополнительным противозудным действием, не имеет нежелательных побочных действий и приводит к улучшенной приверженности пациентов лечению (комплаентности).

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к композициям для местного нанесения, включающим противогрибковые средства и прамоксин, а также к способу получения таких композиций.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к композиции для местного нанесения, включающей

- (i) одно или несколько противогрибковых средств,
- (ii) прамоксин и
- (iii) один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции для местного нанесения, включающей

- (i) эберконазол,
- (ii) прамоксин и
- (iii) один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к композиции для местного нанесения, включающей

- (i) луликоназол,
- (ii) прамоксин и
- (iii) один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к композиции для местного нанесения, включающей

- (i) одно или несколько противогрибковых средств,
- (ii) прамоксин и
- (iii) один или несколько подщелачивающих агентов.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к композиции для местного нанесения, включающей

- (i) одно или несколько противогрибковых средств,
- (ii) прамоксин и
- (iii) один или несколько подщелачивающих агентов, причем pH композиции

составляет от примерно 4,5 до примерно 6,5.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к композиции для местного нанесения, включающей

- (i) одно или несколько противогрибковых средств,
- (ii) прамоксин,
- (iii) один или несколько носителей и
- (iv) один или несколько эмульгаторов.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к композиции для местного нанесения, включающей

- (i) одно или несколько противогрибковых средств,
- (ii) прамоксин,
- (iii) один или несколько носителей,
- (iv) один или несколько эмульгаторов и
- (v) один или несколько загустителей.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к применению композиций, предназначенных для местного нанесения, для лечения и предупреждения дерматофитных инфекций или дерматомикозов, экземы, воспаленной кожи, для ослабления расчесывания или зуда и восстановления пораженных участков кожи до нормального состояния.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к композициям противогрибкового средства и прамоксина, предназначенным для местного нанесения с целью лечения дерматофитных инфекций, причем композиция приводит к пониженной интенсивности зуда, связанного с основной инфекцией.

Краткое описание фигур

Фиг. 1. Сравнительное исследование IVRT между композицией по настоящему изобретению (пример 1) и коммерчески доступным кремом Ebernet®.

Описание изобретения

Настоящее изобретение относится к композициям для местного нанесения, включающим противогрибковые средства и прамоксин, и способу получения таких композиций.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к композиции для местного нанесения, включающей

- (i) одно или несколько противогрибковых средств,
- (ii) прамоксин и
- (iii) один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции для местного

нанесения, включающей

- (i) эберконазол,
- (ii) прамоксин и
- (iii) один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к композиции для местного нанесения, включающей

- (i) луликоназол,
- (ii) прамоксин и
- (iii) один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к композиции для местного нанесения, включающей

- (i) одно или несколько противогрибковых средств,
- (ii) прамоксин и
- (iii) один или несколько подщелачивающих агентов.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к композиции для местного нанесения, включающей

- (i) одно или несколько противогрибковых средств,
- (ii) прамоксин и
- (iii) один или несколько подщелачивающих агентов, причем рН композиции составляет от примерно 4,5 до примерно 6,5.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к композиции для местного нанесения, включающей

- (i) одно или несколько противогрибковых средств,
- (ii) прамоксин,
- (iii) один или несколько носителей и
- (iv) один или несколько эмульгаторов.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к композиции для местного нанесения, включающей

- (i) одно или несколько противогрибковых средств,
- (ii) прамоксин,
- (iii) один или несколько носителей,
- (iv) один или несколько эмульгаторов и
- (v) один или несколько загустителей.

При использовании в настоящем описании термин «топический» или «для местного нанесения» используется в обычном смысле для обозначения доставки

топического лекарственного средства или фармацевтически активного агента на кожу или слизистую оболочку, как, например, при лечении различных кожных заболеваний. Топическое нанесение, в отличие от трансдермального введения, обеспечивает главным образом локальное, а не системное действие.

Термин «композиция» предназначен для обозначения комбинации, включающей один или несколько активных ингредиентов и фармацевтически приемлемых эксципиентов. Эксципиенты (вспомогательные вещества), которые могут быть полезны для получения фармацевтических композиций, как правило, являются безопасными, нетоксичными и приемлемыми для применения в ветеринарии, а также фармацевтического или косметического применения у людей. Этот термин включает как один, так и более одного таких эксципиентов. Композиции для местного нанесения по настоящему описанию могут находиться в форме лосьонов, жидкостей, кремов, гелей, мазей, линиментов, спреев и т.д., которые подходят для местного нанесения.

Термин «примерно» используется для обеспечения гибкости крайней точки в числовом диапазоне, предусматривая, что данная величина может быть «немного выше» или «немного ниже» указанной крайней точки. При использовании в настоящем описании термин «примерно» означает возможность незначительной вариации заданного значения, предпочтительно в пределах 10 процентов от заданного значения. Однако термин «примерно» может обозначать и допустимость большего отклонения, в зависимости от, например, используемого экспериментального метода. Указанные вариации заданного значения понятны специалистам и находятся в рамках контекста настоящей заявки.

Композиции для местного нанесения по настоящему изобретению включают одно или несколько противогрибковых средств и прамоксин и фармацевтически приемлемые эксципиенты.

Используемый в настоящем изобретении термин «противогрибковые средства» включает средства, которые используются при лечении или предупреждении дерматофитных инфекций или дерматомикозов или грибковой инфекции. Типичные противогрибковые средства выбирают из группы азолов, включая триазолы, и группы аллиламинов. Примеры топических азолов включают, без ограничения, эберконазол, эконазол, кетоконазол, клотримазол, миконазол, оксиконазол, сулконазол, сертаконазол, фентиконазол, луликоназол, флуконазол, бифоназол, тиоконазол, эффинаконазол (effinaconazole) или их фармацевтически приемлемые соли. Примеры топических аллиламинов включают, без ограничения, например, нафтифин, тербинафин. Другие противогрибковые средства включают таваборол, циклопироксоламин, толнафтат и т.д. Количество противогрибковых средств, используемых в композиции, находится в

диапазоне от примерно 0,1% до примерно 10% (мас./мас.), 0,5% - 5% (мас./мас.) от общей массы композиции, например 1% (мас./мас.).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения указанным противогрибковым средством является эберконазол. При использовании в настоящем изобретении термин «эберконазол» включает эберконазол или его любые фармацевтически приемлемые соли или эфиры или производные, например нитрат эберконазола. Количество эберконазола или его любых фармацевтически приемлемых солей или эфиров или производных, используемых в композиции, находится в диапазоне от примерно 0,1% до примерно 5% (мас./мас.), 0,1%-0,2% (мас./мас.) от общей массы композиции, например составляет 1% (мас./мас.).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанным противогрибковым средством является луликоназол или его любые фармацевтически приемлемые соли или эфиры или производные. Количество луликоназола или его любых фармацевтически приемлемых солей или эфиров или производных, используемых в композиции, находится в диапазоне от примерно 0,1% до примерно 10% (мас./мас.), 0,1%-5% (мас./мас.) от общей массы композиции, например составляет 1% (мас./мас.).

Используемый в настоящем описании термин «прамоксин» включает прамоксин или его любые фармацевтически приемлемые соли или эфиры или производные, например гидрохлорид прамоксина. Количество прамоксина или его любых фармацевтически приемлемых солей или эфиров или производных, используемых в композиции, находится в диапазоне от примерно 0,1% до примерно 5% (мас./мас.), 0,1%-0,2% (мас./мас.) от общей массы композиции, например составляет 1% (мас./мас.).

Фармацевтически приемлемые эксципиенты, полезные для использования в настоящем изобретении, включают, без ограничения, носители или разбавители, пластификаторы, пленкообразователи, хелатирующие агенты, загустители или желирующие агенты, нейтрализаторы, эмульгаторы, смягчающие вещества, влагоудерживающие вещества, консерванты, антиоксиданты, растворители, средства для придания аромата и т.п., включая любые комбинации двух или большего числа из указанных средств.

Композиции для местного нанесения по настоящему изобретению могут включать носители или разбавители или растворители. Подходящие носители включают гексиленгликоль, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, воду или их смеси. Предпочтительные носители включают смесь пропиленгликоля и воды. Количество носителей, используемых в композиции, находится в диапазоне от примерно 1% до примерно 80% (мас./мас.) от всей композиции, например составляет 50% (мас./мас.), 70%

(мас./мас.).

Композиции для местного нанесения по настоящему изобретению включают один или несколько эмульгаторов. Примеры эмульгаторов, полезных для получения композиций по настоящему изобретению, включают, без ограничения, лаурилсульфат натрия, лауретсульфат натрия (или простой лауриловый эфир сульфата натрия), полисорбат 60, полисорбат 80, эмульгирующий воск, жирные кислоты с 12-18 атомами углерода, такие как ундециленовая кислота, лауриновая кислота, миристиновая кислота, пальмитиновая кислота, стеариновая кислота, цетостеариловый спирт, изостеариновую кислоту, продукты agasel, олеиновую кислоту, децилолеат, гидроксioлеиновую кислоту, линолевую кислоту и их производные, глицерилстеарат, полиглицоловые эфиры жирных кислот (C12-20), моностеарат пропиленгликоля, сорбитанмонолаурат, сорбитанмонопальмитат, сорбитанмоностеарат, сорбитантристеарат, сорбитанмоноолеат или сорбитантриолеат или их смеси. В некоторых вариантах осуществления эмульгатор включает смесь глицерилстеарата и стеарата полиэтиленгликоля-100 (ARACEL 165). Полезные эмульгаторы также включают цетиловый спирт, аравийскую камедь, карбомеры, каррагинан, цетостеариловый спирт, церезиновый воск и их любые комбинации.

Композиции для местного нанесения по настоящему изобретению могут включать смягчающее вещество. Подходящие смягчающие вещества включают, например, стеариловый спирт, формальдегид-глицерин, глицерилмоноолеат, глицерилмонорицинолеат, глицерилмоностеарат, цетиловый спирт, изопропилизостеарат, стеариновую кислоту, изобутилпальмитат, изоцетилстеарат, олеиловый спирт, изопропиллаурат, гексиллаурат, децилолеат, октадекан-2-ол, изоцетиловый спирт, цетилпальмитат, диметилполисилоксан, ди-н-бутилсебацат, изопропилпальмитат, изопропилстеарат, бутилстеарат, полиэтиленгликоль, триэтиленгликоль, ланолиновый спирт, сезамовое масло, кокосовое масло, арахисовое масло, касторовое масло, ацелированные ланолиновые спирты, вазелин, минеральное масло, среднецепные триглицериды, бутилмиристат, изостеариновую кислоту, пальмитиновую кислоту, изопропиллинолеат, лауриллактат, миристиллактат, миристилмиристат и их смеси. В некоторых вариантах осуществления смягчающее вещество включает смесь полисорбата 80, цетилацетата, стеарилацетата, олеилацетата, ацелированного ланолинового спирта (Crodalan AWS).

Композиции для местного нанесения по настоящему изобретению также могут включать влагоудерживающее вещество. Примеры влагоудерживающих веществ, которые применимы в контексте настоящего изобретения, включают, без ограничения, глицерин,

пропиленгликоль, циклометиконы, диметиконы, сорбит, ксилит, мочевины, сахара, производные сахара и крахмала (например, алкоксилированную глюкозу), D-пантенол, гиалуроновую кислоту, лактамидмоноэтаноламин, ацетамидмоноэтаноламин, 2-пирролидон-5-карбоновую кислоту и их любые смеси.

Композиции для местного нанесения по настоящему изобретению также могут включать загуститель. Подходящие загустители включают полимеры карбоновых кислот, подобные карбомерам (например, Carbopol.RTM. 954), полиакриламиды, акрилаты/винилнеодеканат кроссполимер (например, Aculyn 38), среднецепные триглицериды, стеариновую кислоту, сорбитанмоностеарат, природные камеди (например, гуаровую, ксантановую), производные целлюлозы (например, карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу), ПЭГ 6000, поливиниловый спирт и их смеси. Загуститель может быть pH-зависимым или pH-независимым.

Композиции для местного нанесения по настоящему изобретению включают один или несколько подщелачивающих агентов. Подходящие примеры подщелачивающих агентов, которые можно использовать в настоящей заявке, включают, без ограничения, первичные, вторичные и третичные алифатические амины, этаноламины, такие как триэтаноламин (TEA), диэтаноламин (DEA), моноэтаноламин (MEA), и гидроксиды щелочных металлов, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия и т.п. Предпочтительные подщелачивающие агенты включают триэтаноламин (троламин) и гидроксид щелочного металла. Подщелачивающий агент способствует стабилизации противогрибкового средства и прамоксина в единой композиции. Применение таких подщелачивающих агентов также способствует поддержанию pH композиции, который подходит для местного нанесения. Показатель pH композиции может находиться в диапазоне от примерно 4 до примерно 10, но предпочтительно находится в диапазоне от примерно 5 до примерно 8, наиболее предпочтительно находится в диапазоне от примерно 4,5 до примерно 6,5.

Композиции для местного нанесения по настоящему изобретению также могут включать один или несколько усиливающих проникновение агентов. Подходящие примеры усиливающего проникновение агента, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают, без ограничения, монометиловый эфир этиленгликоля, моноэтиловый эфир этиленгликоля, монопропиловый эфир этиленгликоля, моноизопропиловый эфир этиленгликоля, монобутиловый эфир этиленгликоля, монофениловый эфир этиленгликоля, монобензиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир диэтиленгликоля, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, моно-н-бутиловый эфир диэтиленгликоля; простые диалкилэфиры и сложные диалкилэфиры,

такие как диметиловый эфир этиленгликоля, диэтиловый эфир этиленгликоля, дибутиловый эфир этиленгликоля и ацетат метилового эфира этиленгликоля, ацетат моноэтилового эфира этиленгликоля, ацетат монобутилового эфира этиленгликоля, изопропилмиристат, диметилсульфоксид (ДМСО), олеиновую кислоту, олеиловый спирт, лимонен, прамоксин или их любые подходящие комбинации.

Композиции для местного нанесения по настоящему изобретению могут включать один или несколько консервантов. Подходящие примеры консервантов, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают, без ограничения, алифатические или ароматические спирты; гликоли; производные пара-гидроксibenзойной кислоты (например, парабены); витамин Е или его производные, этиловый спирт, бензиловый спирт, пропиленгликоль, глицерин, бензойную кислоту/бензоат натрия, сорбиновую кислоту, метилпарабен, пропилпарабен, хлорид бензалкония, бреноксол, хлоргексидин, хлоркрезол и его производные, смесь метилизотиазолинона и феноксиэтанола (NEOLONETM PE), феноксиэтанол, фенетиловый спирт, сорбат калия, диазодинилмочевину или их комбинации.

Композиции для местного нанесения по настоящему изобретению могут включать один или несколько антиоксидантов. Антиоксидант может быть выбран из DL-альфа-токоферола, бутилгидрокситолуола (BHT), бутилгидроксанизола (BHA), аскорбилпальмитата, аскорбиновой кислоты, пропилгаллата или их смесей. В некоторых вариантах осуществления антиоксидантом может являться прамоксин или его любые фармацевтически приемлемые соли или эфиры или производные.

Композиции для местного нанесения по настоящему изобретению могут содержать дополнительные ингредиенты для улучшения композиции. Такие ингредиенты включают пленкообразователи, хелатирующие агенты и буферирующие вещества. Примеры таких ингредиентов хорошо известны в данной области техники.

Композиции для местного нанесения по настоящему изобретению можно получать с использованием способа, включающего

- a) получение водной фазы путем объединения водорастворимых ингредиентов в теплой воде и добавление консерванта;
- b) добавление прамоксина к водной фазе со стадии a) и его тщательное диспергирование;
- c) получение масляной фазы путем объединения маслорастворимых ингредиентов и нагревание до 65-70°C и тщательное перемешивание смеси;
- d) добавление противогрибковых средств к масляной фазе со стадии c) и тщательное перемешивание смеси;

е) получение объема эмульгированной фазы путем объединения водной фазы со стадии b) и масляной фазы со стадии d) с последующими перемешиванием и гомогенизацией;

ф) добавление требуемого количества подщелачивающих агентов к объему эмульгированной фазы со стадии е) и тщательное перемешивание смеси;

г) затем добавление загустителей в смесь со стадии f) при непрерывном перемешивании и гомогенизации.

Композиции для местного нанесения по настоящему изобретению также можно получить с использованием способа, включающего

а) получение водной фазы путем объединения водорастворимых ингредиентов в теплой воде;

б) добавление прамоксина или его фармацевтически приемлемых солей к водной фазе со стадии а) и их тщательное диспергирование;

с) получение масляной фазы путем объединения маслорастворимых ингредиентов и нагревание до 65-70°C и тщательное перемешивание смеси;

д) добавление противогрибковых средств к масляной фазе со стадии с) и тщательное перемешивание смеси;

е) получение объема эмульгированной фазы путем объединения водной фазы со стадии б) и масляной фазы со стадии d) с последующими перемешиванием и гомогенизацией;

ф) добавление требуемого количества подщелачивающих агентов к объему эмульгированной фазы со стадии е) и тщательное перемешивание смеси.

Термин «водная фаза», упоминаемый в настоящем описании, включает носители или разбавители или растворители или любые другие водорастворимые ингредиенты. Термин «масляная фаза», упоминаемый в настоящем описании, включает эмульгаторы, смягчающие вещества или любые другие маслорастворимые ингредиенты.

Композиции для местного нанесения по настоящему изобретению могут составлять часть набора или устройства, и могут быть загружены в тубы, баночки, пузырьки, аэрозольные контейнеры и любые другие формы упаковки, которые облегчают топическое нанесение. Композиции предназначены для местного нанесения либо вручную, либо с использованием удобного аппликатора для удобства пациента и простоты нанесения. Дозировка, число и частота нанесений могут быть определены специалистом в области лечения состояний, таким как лечащий врач, дерматолог и т.п.

Для упаковки можно использовать ламинированные тубы. Особенности и преимущества ламинированных туб включают способность сохранять гладкость, гибкость

и мягкость, увеличивать срок хранения продукта, превосходные барьерные свойства, превосходную изолирующую способность, устойчивость к расплыванию напечатанного текста (print bleeding), возможность закупорки носика с контролем вскрытия, и возможность горячего тиснения фольгой. Также для упаковки можно использовать тубы из ПЭВП (HDPE). Примерами являются предварительно напечатанные однослойные пластиковые тубы, изготовленные из смесей ПЭНП/ПЭВП методами экструзии и собранные с защелкивающимися откидными колпачками, изготовленными из полипропилена.

Композиции для местного нанесения по настоящему изобретению, включающие противогрибковое средство и прамоксин, можно использовать для лечения дерматофитных инфекций, причем композиция приводит к пониженной интенсивности зуда или раздражения, ассоциированного с основной инфекцией. Композицию для местного нанесения можно наносить один раз в день или дважды в день, в зависимости от потребностей пациента, нуждающегося в этом.

Композицию для местного нанесения по настоящему изобретению можно использовать для лечения и предупреждения дерматофитных инфекций или дерматомикозов, экземы, воспаленной кожи, для облегчения расчесывания или зуда и восстановления пораженных участков кожи до нормального состояния.

Предполагается, что композиции для местного нанесения по настоящему изобретению ослабляют зуд, связанный с дерматофитными инфекциями, что, как предполагается, снизит оценку степени тяжести. Различные маркеры, обычно доступные специалистам, можно использовать для установления изменения интенсивности зуда, определяемой, либо по VAS или 5-балльной оценке зуда, либо любым другим подходящим методом, включая, без ограничения, микологическую клиническую оценку. Ослабление эритемы по шкале VAS также может быть одним из маркеров при определении эффективности указанной композиции.

Изобретение далее будет описано более подробно с обращением к следующим далее неограничивающим примерам.

Примеры

Примеры А. Композиция для местного нанесения, включающая эберконазол и прамоксин

№ п/п	Название ингредиентов	Пример 1 %, мас./мас.	Пример 2 %, мас./мас.	Пример 3 %, мас./мас.
1	Нитрат эберконазола	1,19	1,19	1,19
2	Метилпарабен	0,25	0,25	0,50
3	Гидрохлорид прамоксина	1	1	1,5
4	Эмульгатор цетостеариловый спирт (тип А)	10	15	15

5	Полигликолевые эфиры - жирные кислоты C12-20	4	2	5
6	Децилолеат	5	5	5
7	Пропиленгликоль	5	3	-
8	Гексиленгликоль	-	-	5
9	Формальдегид-глицерин	2	2	1
10	Глицерин	2	2	-
11	Полиакриламид	3	2	2
12	Троламин	0,65	0,7	-
13	Гидроксид натрия	-	-	0,5
14	Дистиллированная вода	65,91	65,86	63,31

Способ

Получение водной фазы

1. Дистиллированную воду наливают в производственный сосуд и нагревают до $65^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ при перемешивании.

2. К водной фазе со стадии 1 добавляют глицерин, пропиленгликоль/гексиленгликоль и метилпарабен и тщательно перемешивают.

3. К водной фазе со стадии 2 добавляют гидрохлорид прамоксина и тщательно перемешивают.

Получение масляной фазы

4. Децилолеат загружают в сухой сосуд для масляной фазы и нагревают до $65^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ при перемешивании.

5. К указанной выше смеси добавляют полигликолевые эфиры - жирные кислоты C12-20.

6. К смеси со стадии 2 добавляют эмульгатор цетостеариловый спирт и тщательно перемешивают.

7. Нитрат эберконазола добавляют к формальдегид-глицерину, и смесь добавляют к масляной фазе со стадии 6 и перемешивают до образования однородной дисперсии.

Фаза эмульгирования

8. Водную фазу со стадии 3 медленно добавляют к масляной фазе со стадии 7 и медленно гомогенизируют при $65^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$.

9. К фазе эмульгирования со стадии 8 добавляют троламин/гидроксид натрия и поддерживают температуру массы $65^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$.

10. Затем к массе со стадии 9 добавляют полиакриламид и тщательно гомогенизируют и поддерживают температуру массы $65^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$.

11. Наконец, массу со стадии 10 охлаждают до $40-45^{\circ}\text{C}$ при перемешивании.

Примеры В. Композиция для местного нанесения, включающая луликоназол и прамоксин

№ п/п	Название ингредиентов	Пример 4 %, мас./мас.	Пример 5 %, мас./мас.
1	Луликоназол	1	1
2	Метилпарабен	0,14	-
3	Бензиловый спирт	1	2,5
4	Полисорбат 60	1	3
5	Цетостеариловый спирт	7	7
6	Пропиленгликоль	5	5
7	Изопропилмиристат	3,5	5
8	Бутилированный гидрокситолуол	0,05	0,05
9	Среднецепной триглицерид	1	6
10	Стеариновая кислота	5	-
11	Сорбитанмоноостеарат	-	2
12	Гидроксид натрия	0,15	0,11
13	Гидрохлорид прамоксина	1	1
14	Дистиллированная вода	74,16	68,89

Способ

Получение водной фазы

1. Дистиллированную воду наливают в производственный сосуд и нагревают до $65^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ при перемешивании.

2. К водной фазе со стадии 1 добавляют гидрохлорид прамоксина и тщательно перемешивают.

Получение масляной фазы

3. Полисорбат 60, цетостеариловый спирт, изопропилмиристат, бутилированный гидрокситолуол, среднецепные триглицериды, метилпарабен, стеариновую кислоту, сорбитанмоноостеарат, пропиленгликоль загружают в сухой сосуд для масляной фазы и нагревают до $70^{\circ}\text{C} - 75^{\circ}\text{C}$ для образования прозрачной бесцветной расплавленной фазы.

4. К масляной фазе со стадии 3 добавляют луликоназол и перемешивают до образования однородной дисперсии.

Стадия эмульгирования

5. Масляную фазу со стадии 4 постепенно добавляют к водной фазе со стадии 2 и постепенно гомогенизируют при $65^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$.

6. Массу фазы со стадии 5 охлаждают до $40-45^{\circ}\text{C}$ при перемешивании.

7. Затем в смесь со стадии 6 добавляют бензиловый спирт и перемешивают в течение 20 мин.

8. К эмульгированной фазе со стадии 7 добавляют гидроксид натрия.

9. Наконец, массу охлаждают до 30°C при перемешивании.

Исследование на устойчивость

Устойчивость композиции для местного нанесения по настоящему изобретению

оценивают в ускоренных исследованиях на устойчивость. Композиции получают согласно формулам и способам из примеров 1 и 5, и композицию подвергали исследованию на устойчивость в условиях различных температур и влажности. В таблицах 1 и 2 соответственно представлены результаты исследований. Было обнаружено, что композиции являются устойчивыми в условиях ускоренного исследования.

Таблица 1. Данные по устойчивости композиции для местного нанесения, включающей эберконазол и прамоксин (пример 1)

Условия	Тестовый параметр	Анализ (%)			Соответствующее вещество (%)		pH
		Эберконазол	Метил парабен	Прамоксин HCl	Наивысш. Неизвестн.	Общая примесь	
	Изобретение/ диапазон (мес)	(90,0-110,0) % мас./мас.			NMT 0,5 % мас./мас.	NMT 2,0 % мас./мас.	4,5 - 6,5
	Начальные	103,9	102,3	101,6	0,0	0,1	5,2
25°C/60%RH	1 М	100,1	99,8	99,7	0,0	0,1	5,2
	3 М	103,8	102,3	100,7	0,0	0,1	5,3
	6 М	101,6	101,2	101,5	0,1	0,3	5,2
30°C/75%RH	1 М	101,2	100,8	96,4	0,0	0,1	5,3
	3 М	103,2	102,0	100,2	0,0	0,1	5,3
	6 М	101,7	101,3	101,2	0,1	0,3	5,4
40°C/75%RH	1 М	101,9	101,4	96,9	0,0	0,2	5,2
	3 М	103,5	102,2	99,3	0,0	0,1	5,3
	6 М	101,3	101,2	99,6	0,2	0,4	5,3

Таблица 2. Данные по устойчивости топической композиции, включающей луликоназол и прамоксин (пример 5)

Условия	Тестовый параметр	Анализ (%)		Анализ (%)		Соответствующее вещество (%)	pH
		Лулико-назол	Прамоксин HCl	ВНТ	Бензил. спирт	Общая примесь	
	Изобретение/ диапазон (месяц)	NLT 90.0% и NMT 110%		NLT 80.0% и NMT 110.0%		NMT 2.0 % мас./мас.	4.5 -6.5
	Начальные	96,80	96,70	96,40	95,70	0,20	5,56
25°C/60%RH	1 М	96,60	99,00	96,10	94,30	0,20	5,48
	2 М	96,70	97,50	96,20	92,90	0,19	5,50
	3 М	97,40	98,01	96,44	93,80	0,21	5,61
30°C/75%RH	1 М	97,60	98,20	95,00	95,00	0,21	5,48
	2 М	96,20	97,20	95,40	92,30	0,21	5,53
	3 М	97,80	97,96	96,32	95,20	0,20	5,57
40°C/75%RH	1 М	96,10	96,60	90,90	93,60	0,26	5,47
	2 М	96,90	97,10	92,20	91,70	0,31	5,58
	3 М	98,30	98,34	90,80	95,40	0,37	5,48

Сравнительное исследование на высвобождение *in vitro* (IVRT)

Эффективность композиции для местного нанесения по настоящему изобретению оценивают методом испытания на высвобождение *in vitro* (IVRT), используя автоматические диффузионные ячейки Франца (Hanson), собранные с неинтерактивной синтетической мембраной, и результаты сравнивают с эталонным продуктом (крем

Ebernet®, 1% эберконазола, продается Dr. Reddy's Laboratories Ltd.). Композицию получают согласно формуле и способу из примера 1, и образец указанной композиции в 300 мг наносят на мембрану в ячейке-доноре, равномерно распределяют, и донорную камеру закрывают стеклянным диском и соответствующим образом закрепляют. Затем ячейки-рецепторы заполняют рецепторной средой (вода:этанол (30:70)), и начинают запланированный эксперимент. Образцы отбирают в различные моменты времени и впрыскивают в систему ВЭЖХ для определения количества высвободившегося эберконазола. Аналогичный тест выполняют для эталонного продукта. Хроматографический анализ высвобождения лекарственного средства (нитрата эберконазола) показывает, что композиции для местного нанесения, включающие нитрат эберконазола и гидрохлорид прамоксина согласно настоящему изобретению, демонстрируют увеличенное высвобождение лекарственного средства по сравнению с эталонным продуктом (фиг. 1). Такой результат в тесте IVRT показывает, что комбинация гидрохлорида прамоксина и нитрата эберконазола характеризуется улучшенным проникновением лекарства в кожу/мембрану по сравнению с одним лишь эберконазолом, и таким образом можно ожидать повышения эффективности продукта лекарственного средства.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для местного нанесения, включающая

- (i) одно или несколько противогрибковых средств;
- (ii) прамоксин или его фармацевтически приемлемые соли и
- (iii) один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

2. Композиция по п. 1, в которой указанное противогрибковое средство выбрано из одного или нескольких средств из числа эберконазола, эконазола, кетоконазола, клотримазола, миконазола, оксиконазола, сулконазола, сертаконазола, фентиконазола, луликоназола, флуконазола, бифоназола, тиоконазола, эффинаконазола, нафтифина, тербинафина, таваборола, циклопироксоламина, толнафтата или их фармацевтически приемлемых солей или их комбинаций.

3. Композиция по п. 2, в которой указанное противогрибковое средство представляет собой эберконазол или луликоназол или их фармацевтически приемлемые соли.

4. Композиция по п. 1, где указанная композиция дополнительно включает один или несколько подщелачивающих агентов.

5. Композиция по п. 4, в которой указанные подщелачивающие агенты выбраны из одного или нескольких первичных, вторичных и третичных алифатических аминов, этаноламинов, триэтаноламина и гидроксидов щелочных металлов или их смесей.

6. Композиция по п. 4, в которой подщелачивающие агенты представляют собой триэтаноламин или гидроксид натрия.

7. Композиция по п. 4, в которой рН композиции составляет от примерно 4,5 до примерно 6,5.

8. Композиция по п. 1, в которой указанные эксципиенты включают один или несколько носителей и один или несколько эмульгаторов.

9. Композиция по п. 8, в которой указанные носители выбраны из одного или нескольких из числа гексиленгликоля, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, воды или их смесей.

10. Композиция по п. 8, в которой указанные эмульгаторы выбраны из одного или нескольких из числа лаурилсульфата натрия, лауретсульфата натрия, полисорбата 60, полисорбата 80, эмульгирующего воска, ундециленовой кислоты, лауриновой кислоты, миристиновой кислоты, пальмитиновой кислоты, стеариновой кислоты, цетилового спирта, цетостеарилового спирта, изостеариновой кислоты, продуктов agascl, олеиновой кислоты, децилолеата, гидроксиолеиновой кислоты, линолевой кислоты, глицерилстеарата, полигликолевых эфиров жирных кислот (C12-20), моностеарата

пропиленгликоля, сорбитанмонолаурата, сорбитанмонопальмитата, сорбитанмоностеарата, сорбитантристеарата, сорбитанмоноолеата или сорбитантриолеата, глицерилстеарата и стеарата полиэтиленгликоля-100, аравийской камеди, карбомеров, каррагинана, церезинового воска или их смесей.

11. Применение композиции для местного нанесения по п. 1 у пациента, нуждающегося в этом, для лечения дерматофитных инфекций или дерматомикозов, экземы, воспаленной кожи, для ослабления зуда или расчесывания и восстановления пораженных участков кожи до нормального состояния.

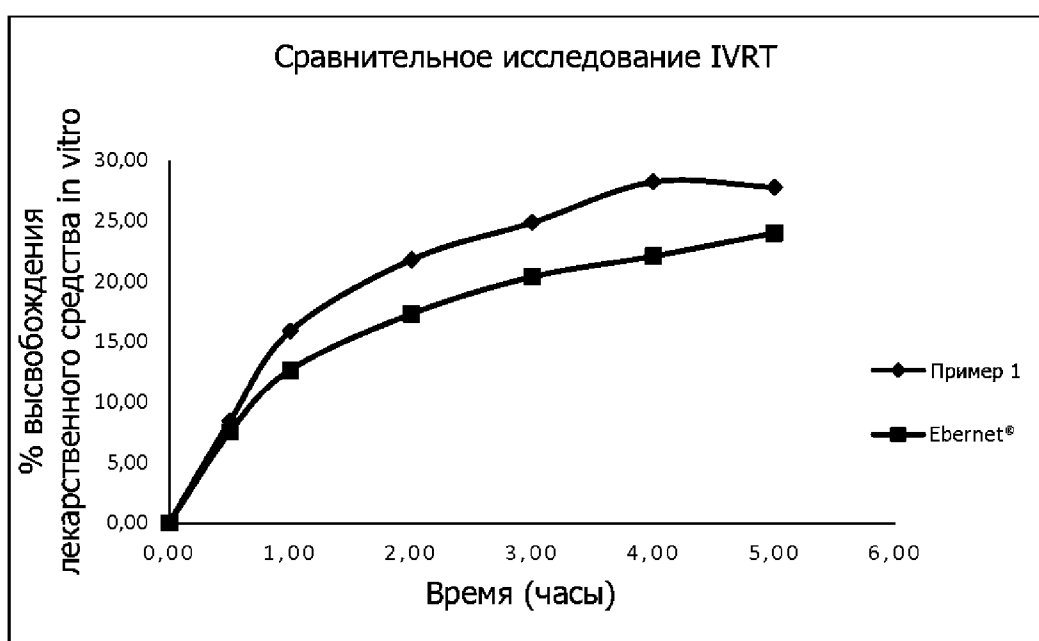
12. Композиция по п. 1, где указанную композицию один раз в день наносят местно пациенту, нуждающемуся в этом.

13. Способ получения композиции для местного нанесения, включающей одно или несколько противогрибковых средств и прамоксин или его фармацевтически приемлемые соли, включающий стадии, на которых:

- a) получают водную фазу путем объединения водорастворимых ингредиентов,
- b) добавляют прамоксин или его фармацевтически приемлемые соли в водную фазу со стадии a,
- c) получают масляную фазу путем объединения маслорастворимых ингредиентов,
- d) добавляют противогрибковые средства в масляную фазу со стадии c,
- e) получают объем эмульгированной фазы путем объединения водной фазы со стадии b и масляной фазы со стадии d,
- f) добавляют подщелачивающие агенты к объему эмульгированной фазы со стадии e.

14. Способ по п. 13, в котором указанные подщелачивающие агенты выбирают из одного или нескольких первичных, вторичных и третичных алифатических аминов, этаноламинов, триэтаноламина и гидроксидов щелочных металлов или их смесей.

15. Способ по п. 13, в котором рН композиции составляет от примерно 4,5 до примерно 6,5.



Фиг. 1