



УКРАЇНА

(19) UA (11) 58898 (13) A

(51) 7 A61K31/00, A61K33/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) ЛІКАРСЬКА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЛОКАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ ОНІХОМІКОЗІВ

1

2

(21) 2002119193

(22) 19 11 2002

(24) 15 08 2003

(46) 15 08 2003, Бюл. № 8, 2003 р.

(72) Айзятупов Рушан Фатихович, Боряк Стелла  
Алішерівна, Коротких Микола Іванович, Попов Ана-  
толій Федорович, Швайка Олесь Павлович

(73) Боряк Стелла Алішерівна

(57) 1 Лікарська композиція для локального ліку-  
вання оніхомікозів, що включає біфоназол, яка  
відрізняється тим, що вона додатково містить  
добавку з кислотними властивостями та диметил-  
сульфоксид при співвідношенні компонентів, мас  
%біфоназол 0,5-2,0  
добавка з кислотними властивостями 0,1-1,22

диметилсульфоксид

решта

2 Лікарська композиція за п. 1, яка відрізняється  
тим, що як добавку з кислотними властивостями  
вона містить речовину, вибрану з ряду: мінераль-  
на кислота, карбонова кислота, фенол3 Лікарська композиція за пп. 1 і 2, яка відрізня-  
ється тим, що як мінеральну кислоту вона містить  
кислоту, вибрану з ряду: борна, соляна, сірчана4 Лікарська композиція за пп. 1 і 2, яка відрізня-  
ється тим, що як карбонову кислоту вона містить  
кислоту, вибрану з ряду: саліцилова, ацетилсалі-  
цилова, оцтова5 Лікарська композиція за пп. 1 і 2, яка відрізня-  
ється тим, що як фенол вона містить фенол, виб-  
раний з ряду: 4-нітрофенол, 2-хлор-4-нітрофенол,  
5-нітро-8-оксихінолін, резорцин

Винахід належить до галузі медицини, а саме  
до дерматології, і може застосовуватися для ліку-  
вання оніхомікозів (грибкових уражень нігтьових  
пластин)

Оніхомікози є одною з найбільш розповсю-  
джених патологій людини. На їхню долю припадає  
біля 40% всіх уражень нігтьових пластин. Лікуван-  
ня уражених грибом нігтів являє собою серйозну  
проблему.

В арсеналі лікарів-мікологів є високоефективні  
антимікотичні системної дії (наприклад, гризеофу-  
львін, нізорал, ламізил). Проте всі ці ліки є гепато-  
токсичними. Часто загальне лікування хворим про-  
типоказане. Для цієї категорії пацієнтів необхідно  
мати в арсеналі високоефективні препарати лока-  
льної (місцевої) зовнішньої дії. Довгий час локаль-  
не лікування оніхомікозів ґрунтувалось на цілковитому  
видаленні нігтьових пластин різними  
методами.

Відома лікарська композиція для локального  
лікування оніхомікозів - 15%-на молочно-саліцило-  
резорцинова мазь (за Андріасяном), використову-  
вана для видалення нігтів, уражених мікозом (Сте-  
панова Ж.В. Микоспор в терапії мікоза стоп /  
Вестник дерматології - 1996 - №6 - С. 70). Але  
лікування за допомогою відомої композиції є тру-  
домістким та болісним.

Відома лікарська композиція для локального  
лікування оніхомікозів без видалення нігтів. Це  
розроблена швейцарською фірмою Ф. Хоффманн  
- Ля Рош Лтд (Базель) зручна лікарська форма -  
протимікозний лак для нігтів на основі аморолфіну  
марки "Лоцерил", що включає: прохлорид аморо-  
лфіну, кополімер метакрилової кислоти 150000,  
триацетин, бутилацетат, етилацетат, етанол (Кра-  
мер Ф. Аморолфин, Новое средство местного  
применения для лечения онихомикозов / Вестник  
дерматологии - 1997 - №2 - С. 62). Недоліком  
відомої композиції є відсутність чутливості бакте-  
рій до аморолфіну. Лікування за допомогою відо-  
мої локальної лікарської композиції є довготрива-  
лим і недостатньо ефективним за даними авторів -  
68% випливають протягом 6-12 місяців.

Відома лікарська композиція для локального  
лікування оніхомікозів у вигляді біфоназол-  
сечовинного крему під назвою "Мікоспор" німець-  
кої фармацевтичної фірми Bayer AG, яка за суку-  
пністю істотних ознак та за досягнутим технічним  
результатом є найближчою до композиції, що за-  
являється, і обрана за прототип. До складу 1,0 г  
відомої лікарської композиції-крему входять 0,01г  
біфоназолу, 0,4г сечовини, а також ланолін, білий  
віск та білий вазелін (Степанова Ж.В. Микоспор в  
терапії мікоза стоп / Вестник дерматологии -

(13) A

(11) 58898

(19) UA

1996 - №6 - С 70)

Лікування з використанням відомої композиції (за прототипом) ефективніше за лікування вищезгаданим лаком, але воно довготривале і передбачає попереднє видалення нігтів. Тому відома лікарська композиція-прототип для локального лікування оніхомікозів недостатньо ефективна, лікування нею травматичне, неестетичне, довготривале.

В основу винаходу поставлено задачу в лікарській композиції для локального лікування оніхомікозів шляхом введення в неї нових інгредієнтів і зміни їхнього кількісного співвідношення забезпечити посилення антимікотичної дії засобу на уражені нігті, прискорення проникнення активних лікувальних речовин в біологічні тканини, що призведе до швидкого досягнення стійкого лікувального ефекту. При цьому ефективність лікування в порівнянні з прототипом зростає від 70% до 93,3%.

Поставлена задача вирішується тим, що відома лікарська композиція для локального лікування оніхомікозів, яка включає біфоназол, додатково містить добавку з кислотними властивостями та диметилсульфоксид (ДМСО) при співвідношенні компонентів, мас. %

біфоназол	0,5-2,0
добавка з кислотними властивостями	0,1-1,22
ДМСО	решта

Іншою відмінністю лікарської композиції, що заявляється, є те, що в якості добавки з кислотними властивостями вона містить речовину, вибрану з ряду: мінеральна кислота, карбонова кислота, фенол.

Ще однією відмінністю лікарської композиції, що заявляється, є те, що в якості мінеральної кислоти вона містить кислоту, вибрану з ряду: борна, соляна, сірчана.

Окрім того, відмінністю лікарської композиції, що заявляється, є те, що в якості карбонової кислоти вона містить кислоту, вибрану з ряду: саліцилова, ацетилсаліцилова, оцтова.

Відмінністю лікарської композиції, що заявляється, є також те, що в якості фенолу вона містить фенол, вибраний з ряду: 4-нітрофенол, 2-хлор-4-нітрофенол, 5-гідро-8-оксигінолін, резорцин.

Між сукупністю ознак винаходу і технічним результатом, якого досягають при його реалізації, існує причинно-наслідковий зв'язок.

Відома лікарська композиція-прототип для локального лікування оніхомікозів - біфоназол-сечовинний крем під назвою "Мікоспор" містить біфоназол в якості антимікозного агента та сечовину - в якості кератолітичного агента та має показання для поширеного видалення нігтя з наступним лікуванням нігтьового ложа. Лікування проводять в два етапи. На першому етапі видаляють уражені нігті, наносячи біфоназол-сечовинний крем на пов'язку та ніготь. Пов'язку залишають на нігті на 24 години під водозахисним пластиром. Перед черговим нанесенням крему пов'язку міняють, роблять теплу ванночку, педикюрною пилочкою видаляють частину нігтя. Нанесення крему продовжують до тих пір, поки нігтьову пластинку не буде видалено повністю. Надалі лікують відомою композицією

нігтьове ложе протягом 4 тижнів і довше в залежності від ступеня ураження нігтя. При необхідності курс повторюють. Загальний термін лікування складає не менше 6 місяців.

Недоліком відомої композиції є недостатня терапевтична ефективність, а як наслідок - необхідність попереднього видалення нігтя, довготривалість лікування.

Як показали дослідження причиною недостатньої терапевтичної ефективності є уповільнена здатність проникнення в біологічні тканини людини та клітинні мембрани грибів біфоназолу - діючої основи відомої лікарської композиції-прототипу для локального лікування оніхомікозів.

Тому доводиться при використанні відомої композиції попередньо видаляти нігті і лікувати вже нігтьове ложе. Ці додаткові процедури є травматичними і неестетичними, а головне - пролонгують лікування. Негативно на ефективність лікування оніхомікозів за допомогою відомої композиції впливає також відсутність антимікробної дії її складу. Адже мікроби завжди супроводжують запалення, навіть коли першопричиною його є грибовий збудник.

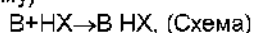
Діючою основою засобу, що заявляється, (як і прототипу) також є біфоназол (феніл-4-дифеніл-1-імідазолілметан). Біфоназол має широкий спектр антимікозної дії: проявляє активність щодо дерматофітів, дріжджів, пліснявих та інших грибків, збудників різнокольорового лишая та еритразми, а також деяких бактерій. За механізмом дії біфоназол близький до препаратів групи азолів (наприклад, нізоралу), однак на відміну від останніх він поділяє біосинтез ергостеролу (найважливішого компонента мембрани грибів) на двох різних рівнях, що викликає структурне та функціональне пошкодження клітинної мембрани грибів. Біфоназол швидко адсорбується грибами. Але біфоназол добре розчиняється тільки в органічних розчинниках, рідких органічних речовинах біологічних тканин людини. Тому біфоназол швидко проникає в тканини, де присутні, наприклад, ліпіди. Але основною рідиною людського організму є вода - неорганічна речовина, в якій біфоназол не розчиняється. Тому було вирішено в композицію ввести добавку з кислотними властивостями, яка буде хімічно взаємодіяти з біфоназолом, утворюючи комплексну сіль ("біфоназол-кислотний агент"), можливо, добре розчинну у воді, здатну при тому зберігати активність біфоназолу і зворотно віддавати біфоназол при вирішенні поставленої задачі. Лабораторні дослідження підтвердили ці припущення. Одержана композиція виявилась значно ефективнішою за прототип. Імовірно, що причиною цього є її вдало підібраний якісний склад. Адже основний діючий антимікозний агент - біфоназол - після змішування з кислотним агентом перетворюється в ній на комплексну сіль "біфоназол-кислотний агент", яка стає розчинною у воді, на відміну від біфоназолу. Окрім того, для прискореного "транспортування" біфоназолу до ушкоджених грибками біологічних тканин в композицію, що заявляється, вводять ДМСО.

ДМСО відомий у фармакології як зовнішній засіб для локального застосування при запальних захворюваннях опорно-рухового апарату. ДМСО

проявляє помірну антисептичну, фібринолітичну дію і здатність проникати через біологічні мембрани, у тому числі через шкірні бар'єри (Машковский М.Д. Лекарственные средства - М Медицина, 1993 - 4 1 - С 222)

Ефективність лікарської композиції, що заявляється, підсилюється також протизапальною, антимікробною дією введених до її складу добавок з кислотними властивостями (мінеральні та карбонові кислоти, феноли) (Машковский М.Д. Лекарственные средства - М Медицина, 1993 - 4 2 - С 455-476)

Якісний склад лікарської композиції, що заявляється, підібрано дослідним шляхом. Відсутність будь-якого інгредієнта в її складі не дозволяє отримати необхідний технічний результат (підсилення ефективності на 23,3 %), оскільки інгредієнти в композиції взаємо потенціюють дію кожного. Цей ефект виявився неочікуваним, адже жоден з інгредієнтів заявленої композиції, окрім біфоназолу, не проявляє антимікозної активності або така активність є мізерною. Істотною ознакою винаходу є кількісне співвідношення інгредієнтів у складі композиції, що заявляється. Як показали дослідження, введені до складу лікарської композиції, що заявляється, добавки з кислотними властивостями при її застосуванні не проявляють агресивної дії на шкіру людини, оскільки вони утворюють хімічні зв'язки комплексу з біфоназолом, і кількісне співвідношення цих двох компонентів розраховано за стехіометрією реакції комплексоутворення (див схему)



де В - біфоназол, ХХ - кислота, В ХХ - ком-

плекс біфоназолу і кислоти

Співвідношення в композиції інгредієнтів біфоназолу, добавки з кислотними властивостями відповідає 0,5-2,0 0,1-1,22. Якщо кількість біфоназолу менша за 0,5 мас. %, а добавки з кислотними властивостями - за 0,1, то ефективність такої композиції дуже низька через сильне розведення ДМСО. Якщо буде порушено стехіометричне співвідношення біфоназолу і добавки з кислотними властивостями, то композиція буде малоефективною при переважанні біфоназолу, або буде агресивно діяти на шкіру при переважанні добавки з кислотними властивостями.

Лікарська композиція (3 приклади якісного та 9 варіантів кількісного складу), що заявляється, а також дві відомі (аналог і прототип) і дослідна (три варіанти кількісного складу, що виходять за рамки заявленого) композиції були випробувані на 140 пацієнтах (шахтарях), що перебували у віці від 20 до 57 років, з давністю захворювання оніхомікозом від 1 місяця до 5 років (див табл.)

В усіх випадках до початку лікування діагноз підтверджували шляхом виявлення грибків прямою мікроскопією тесту з нігтів, а також культуральною діагностикою та ідентифікації збудників за відомими методами (В.М. Лещенко. Лабораторная диагностика грибковых заболеваний - М Медицина, 1977 - С 43-44). У хворих на оніхомікоз шахтарів ураження локалізувались на стопах у кожного хворого було від 3 до 5 уражених нігтів.

Порівняльна ефективність лікарської композиції, що заявляється, відомих і дослідних композицій (п - число пацієнтів)

Таблиця

Композиторія	Якісний склад композиції	Кількісний вміст інгредієнтів, мас. %, Приклади 1-3			Термін лікування, місяці, (п)	% виликаних (n=10) Приклади 1-3		
		1	2	3		1	2	3
Лоцерил*	аморолфін ГХ, сополімер метакрилової кислоти, триацетин, бутилацетат, етилацетат, етанол	5 решта			12(10)	60 (6)		
Мікоспор*	біфоназол сечовина, ланолін, віск, вазелін	1 4 решта			6(10)	70 (7)		
Заявлена	1 біфоназол борна кислота ДМСО	0,5 0,1 99,4	1,0 0,2 98,8	2,0 0,4 97,6	2(30)	90 (9)	100 (10)	90 (9)
	2 біфоназол салицилова кислота ДМСО	0,5 0,22 99,28	1,0 0,44 98,56	2,0 0,88 97,12	2(30)	90 (9)	100 (10)	90 (9)
	3 біфоназол 5 -нітро-8 оксихінолін ДМСО	0,5 0,30 99,20	1,0 0,61 98,39	2,0 1,22 96,78	2(30)	90 (9)	100 (10)	90 (9)
Дослідна	біфоназол соляна кислота ДМСО	0,4 0,05 99,55	2,1 0,05 97,85	2,1 1,23 96,67	3(30)	60 (6)	70 (7)	70 (7)

\*(аналог) Крамер Ф. Аморолфин. Новое средство местного применения для лечения онихомикозов / Вестник дерматологии - 1997 - №2 - С 62

\*\* (прототип) Степанова Ж.В. Микоспор в терапии микоза стоп / Вестник дерматологии - 1996 - №6 - С 70

з поверхню ураження кожної нігтьової пластинки від 50 до 80 % та візуальною інтактністю нігтьового ложа та лунки. Засіб наносили точно на зону ураження 1-3 рази на день. Щовечора пацієнти приймали ванночки для стоп з теплою водою та підстригали нігті. Лікування проводили до цілковитого

того зникнення уражень. Клінічне покращання стану нігтів відзначали вже через 3-4 тижні. Через 2 місяці у 84 хворих з 90 (93,3%) було зареєстровано вилікування мікроскопічним аналізом тестів, одержаних зрізанням з нігтьової пластини. Результати випробувань занесено в таблицю (див табл., композиції 1-3, приклади 1-3). Як видно з таблиці, терапевтична ефективність композиції, що заявляється, значно вища за відомі цілковите вилікування настає вже через 2 місяці терапії (за аналогом - 12 місяців, за прототипом - 6 місяців), причому процент цілковитого вилікування становить 93,3% (за прототипом - 70%). Результати досліджень ефективності різних кількісних складів заявленої композиції, наведені в таблиці, показують, що найефективнішими є співвідношення, мас %

біфоназол	0,5-2,0
добавка з кислотними властивостями	0,1-1,22
ДМСО	решта

Лікарську композицію, яку заявляють, готують із застосуванням звичайної техніки змішування. Спочатку змішують у скляному чи порцеляновому

посуді порошок біфоназолу з кислотною добавкою, взятих у стехіометричних пропорціях. При необхідності тверді добавки попередньо розтирають у порцеляновій ступці. Потім додають розраховану кількість ДМСО для доведення суміші до 100 мас %.

Для приготування лікарської композиції, що заявляється, використовували біфоназол виробництва німецької фірми Bayer AG, аптечний ДМСО 100 %-ної концентрації виробництва, фірми Татхімфармпрепарати (Росія) під назвою "Димексид", концентровану соляну, сірчану та оцтову кислоти марки «х ч», що виробляються на ПО «Стирол» (Україна), аптечні борну, салицилову, ацетилсалицилову кислоти виробництва фармацевтичної фірми "Дарниця" (Україна), 4-нітрофенол марки «х ч» -Сакського ХЗ (Україна), 2-хлор-4-нітрофенол (діюча основа препарату "Нітрофунгін"), 5-нітро-8-оксихінолін (препарат "Нітрокоопін"), резорцин -АТ "Лекхім" (Україна).

Дев'ять конкретних прикладів композиції, що заявляється, та три дослідних варіанти приведено в таблиці.