

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **017599**(13) **B1**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2013.01.30**

(21) Номер заявки  
**201000035**

(22) Дата подачи заявки  
**2008.07.16**

(51) Int. Cl. *A01N 53/00* (2006.01)  
*A01N 57/12* (2006.01)  
*A01N 25/34* (2006.01)  
*A01N 25/00* (2006.01)  
*A01P 7/04* (2006.01)

---

### (54) СПОСОБ БОРЬБЫ С ЧЕЛОВЕЧЕСКИМИ ГОЛОВНЫМИ ВШАМИ

---

(31) **0713790.4**

(32) **2007.07.16**

(33) **GB**

(43) **2010.08.30**

(86) **PCT/GB2008/002441**

(87) **WO 2009/010754 2009.01.22**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**НЕТТФОРСК АС (NO)**

(72) Изобретатель:  
**Йоханнессен Баард (NO)**

(74) Представитель:  
**Поликарпов А.В., Борисова Е.Н. (RU)**

(56) GB-A-2343627

EP-A-0894435

US-A-4882873

US-A-5782799

GUILLETP ET AL.: "Combined pyrethroid and carbamate "two-in-one" treated mosquito nets: TM eld ef TM cacy against pyrethroid-resistant Anopheles gambiae and Cul ex quinquefasciatus", MEDICAL AND VETERINARY ENTOMOLOGY, BLACKWELL SCIENTIFIC PUBL., OXFORD, GB, vol. 15, 1 January 2001 (2001-01-01), pages 105-112, XP007905295, ISSN: 0269-283X, abstract FR-A-2793112

(57) Согласно изобретению предложен способ лечения субъекта-человека для борьбы с инвазией, вызванной многоклеточными эктопаразитами с наружными скелетами, в частности головными вшами, включающий местное применение у указанного субъекта первого и второго педикулицида, где указанный первый педикулицид представляет собой карбаматный или фосфаторганический педикулицид и указанный второй педикулицид представляет собой пиретроидный или пиретриновый педикулицид, отличающийся тем, что указанный второй педикулицид применяют через 15 мин-12 ч после применения указанного первого педикулицида.

**B1**

**017599**

**017599**

**B1**

Данное изобретение относится к способу местного лечения живых субъектов-людей для борьбы с многоклеточными эктопаразитами с наружными скелетами, в частности эктопаразитами отрядов Phthiraptera (вши), Acarina (клещи) и Siphonaptera (блохи), более конкретно *Pediculus humanus capitis* (человеческими головными вшами), и к фармацевтическому набору для применения в таком способе.

Многие люди заражены такими многоклеточными эктопаразитами, например иксодовыми клещами, блохами, клещами и вшами, в особенности клещами и вшами, например головной вошью (*Pediculus humanus capitis*), платяной вошью (*Pediculus humanus humanus*), лобковой вошью (*Phthirus pubis*) и чесоточным клещом (*Sarcoptes scabiei*). Головные вши, в частности, являются распространенной проблемой для людей, особенно детей школьного возраста. Эффективный контроль включает быстрое и точное выявление, использование частого гребня и применение химических веществ, педикулицидов, уничтожающих головных вшей.

Педикулициды часто токсичны для других эктопаразитов, например клещей, вызывающих чесотку, и, таким образом, в другом месте могут также быть названы инсектицидами или скабицидами, и так далее.

Доступные в настоящее время педикулициды в большинстве случаев принадлежат трем классам: фосфаторганическим соединениям (например, малатион), карбаматам (например, карбарил) и пиретроидам (например, перметрин).

Тем не менее, эти педикулициды имеют токсичные эффекты. Длительное время высказывали озабоченность по поводу токсичности фосфаторганических соединений, в частности, например, в отношении сельскохозяйственных работников. Для отравления фосфаторганическими соединениями не обязателен прием внутрь, к симптомам отравления может привести чрескожное всасывание. Симптомы отравления фосфаторганическими соединениями могут включать чрезмерное слюноотделение, потливость, ринорею, подергивания мышц, слабость, тремор, нарушение координации, головную боль, головокружение, тошноту, рвоту, спазмы в животе, диарею, угнетение дыхания, стридорозное дыхание, снижение остроты зрения и другие. Карбаматы могут вызывать такие нежелательные реакции, как потливость, снижение остроты зрения, нарушение координации и судороги. Аналогично, пиретроиды даже при воздействии на кожу могут вызывать такие нежелательные реакции, как нейротоксичность возбуждающего типа, нарушение захвата дофамина и дерматит.

Поскольку инвазия, вызванная головными вшами, является особой проблемой для детей школьного возраста, таким образом, существует потребность в лечении от головных вшей с меньшим воздействием пиретроидов и фосфаторганическими соединениями. Совместное введение как пиретроида, так и фосфаторганического соединения было предложено Mazars в FR-A-2793112, где описано устройство, образующее аэрозоль одновременно из первого раствора, содержащего фосфаторганическое соединение (например, малатион), и второго раствора, содержащего пиретроид (например, перметрин). Тем не менее, авторы изобретения обнаружили, что воздействие на кожу этих педикулицидов может быть уменьшено без снижения эффективности поэтапным применением фосфаторганического соединения или карбамата и пиретроида, предпочтительно в таком порядке. Таким образом, поэтапное введение по изобретению в большей степени связано со снижением воздействия на субъекта-человека потенциально токсичных химических веществ, чем с преодолением устойчивости эктопаразитов к педикулицидам.

Таким образом, в одном аспекте согласно изобретению предложен способ лечения субъекта-человека для борьбы с инвазией, вызванной многоклеточными эктопаразитами с наружными скелетами, в частности головными вшами, включающий местное применение у указанного субъекта первого и второго педикулицида, где указанный первый педикулицид представляет собой карбаматный или фосфаторганический педикулицид и указанный второй педикулицид представляет собой пиретроидный или пиретриновый педикулицид, отличающийся тем, что указанный второй педикулицид применяют через 15 мин-12 ч после применения указанного первого педикулицида.

В другом аспекте согласно изобретению предложен пиретроидный или пиретриновый педикулицид для применения в лечении людей способом по настоящему изобретению. В еще одном аспекте согласно изобретению предложен фосфаторганический или карбаматный педикулицид для применения в лечении людей способом по настоящему изобретению.

В другом аспекте согласно изобретению предложен набор, включающий в отдельных емкостях первую педикулицидную композицию для местного применения, содержащую карбаматный или фосфаторганический педикулицид, и вторую педикулицидную композицию для местного применения, содержащую пиретроидный или пиретриновый педикулицид, и предпочтительно также инструкции по применению указанных композиций в способе по настоящему изобретению.

В еще одном аспекте согласно изобретению предложено применение карбаматного или фосфаторганического педикулицида и пиретроидного или пиретринового педикулицида для изготовления педикулицидных композиций для местного применения для поэтапного местного применения у субъекта-человека для борьбы с инвазией, вызванной многоклеточными эктопаразитами с наружными скелетами.

Период времени между применением двух педикулицидов предпочтительно составляет от 20 мин до 4 ч, более предпочтительно от 30 мин до 3 ч, в частности приблизительно 2 ч.

Лечение от головных вшей по изобретению, которое может состоять в уничтожении вшей, присут-

ствующих в волосяном покрове, или в уничтожении всех вшей, которые, как полагают, могут присутствовать в волосяном покрове, предпочтительно комбинируют с расчесыванием волос частым гребнем, например "гребнем для удаления вшей (nit comb)". Такие гребни были широко доступны в течение длительного времени, но в предпочтительном воплощении изобретения такой гребень включен в набор по изобретению, предпочтительно включающий упаковку, содержащую такой гребень, две педикулицидные композиции и инструкции, например, напечатанные на упаковке или вложенные в упаковку в качестве вкладыша. Расчесывание может быть проведено до, в течение или после способа по изобретению, предпочтительно после и предпочтительно неоднократно. В наиболее оптимальном случае расчесывание проводят, когда волосы влажные, и особенно, когда волосы были обработаны кондиционером.

Две педикулицидные композиции могут иметь любую подходящую форму для местного применения, например форму раствора, крема, геля, крема-ополаскивателя, дисперсии, порошка, лосьона, спрея, мази и т.п. Тем не менее, предпочтительно по меньшей мере одна из композиций представляет собой шампунь, то есть композицию, содержащую поверхностно-активное вещество, или крем-ополаскиватель. Особенно предпочтительно применяемая позднее композиция представляет собой шампунь или крем-ополаскиватель.

В особенно предпочтительном воплощении композиция, применяемая первой, представляет собой гель или раствор, содержащий фосфаторганическое соединение, например гель или раствор, содержащий спирт, такой как изопропанол, или физиологически приемлемую карбаматную композицию, например лосьон, а композиция, применяемая позднее, представляет собой шампунь или крем-ополаскиватель, содержащий пиретроид. Часто перметриновые шампуни в действительности представляют собой кремы-ополаскиватели (кондиционеры).

Фосфаторганический педикулицид, используемый по изобретению, может представлять собой любое фосфаторганическое соединение, обладающее эффектом уничтожения эктопаразитов, являющееся физиологически приемлемым при накожном применении. Примеры таких соединений включают малатион, паратион, дихлорфос, хлорпирифос, хлортион, трихлорфон, метилпаратион и фенхлорфос. Тем не менее, предпочтительно применение малатиона. Когда используют карбаматный педикулицид, он может представлять собой любой карбамат, обладающий эффектом уничтожения эктопаразитов, являющийся физиологически приемлемым при накожном применении. Одним из примеров такого соединения является карбарил. Тем не менее, предпочтительно применение фосфаторганического соединения.

В частности, для лечения от головных вшей фосфаторганическое соединение или карбамат предпочтительно присутствует в педикулицидной композиции в концентрации 0,02-0,4 мас.%, главным образом 0,04-0,2 мас.%, в частности приблизительно 0,1 мас.%. Остальные компоненты композиции могут представлять собой обычные для композиций для местного применения компоненты и могут присутствовать в обычных количествах, например вода, спирты, загустители, поверхностно-активные вещества, ароматизаторы и т.п.

Пиретроидный или пиретриновый педикулицид, используемый по изобретению, может представлять собой любой пиретроид или пиретрин, обладающий эффектом уничтожения эктопаразитов, являющийся физиологически приемлемым при накожном применении. Примеры таких пиретроидных соединений, которые в большинстве случаев предпочтительны по сравнению с пиретринами, включают перметрин, фенотрин, циперметрин, пиретрин и дельтаметрин. Тем не менее, предпочтительно применение перметрина. Пиретрины, если их используют, могут, например, иметь происхождение из природных источников, таких как растение рода *Chrysanthemum*. Тем не менее, когда используют пиретрины, также предпочтительно применение синергиста (как обсуждено ниже).

В частности, для лечения от головных вшей пиретроид или пиретрин предпочтительно присутствует в педикулицидной композиции в концентрации 0,2-3 мас.%, главным образом 0,5-2 мас.%, в частности приблизительно 1 мас.%. Остальные компоненты композиции могут представлять собой обычные для композиций для местного применения компоненты и могут присутствовать в обычных количествах, например вода, спирт, загустители, поверхностно-активные вещества, ароматизаторы и т.п.

Для лечения от других эктопаразитов содержание педикулицидов в композициях может быть откорректировано подходящим образом. Соответственно, например, для лечения чесотки (когда композиции будут в большинстве случаев применять в форме крема, геля или лосьона, главным образом в форме крема) содержание педикулицидов может до пяти раз превышать предпочтительное содержание, указанное выше для головных вшей.

Особенно предпочтительно одна или обе педикулицидные композиции, особенно пиретроидная или пиретриновая композиция, содержат ингибитор монооксигеназы в качестве синергиста пиретроида/пиретрина, например бутоксид пиперонила. Также предпочтительно одна или обе педикулицидные композиции содержат абразив, например силикат или диатомовые водоросли, для облегчения разрушения наружного скелета эктопаразита.

В способе по изобретению педикулициды могут быть нанесены на любую поверхность тела, особенно на волосистые поверхности и предпочтительно на голову. До, во время или после нанесения можно проводить мытье и/или промывание. Особенно предпочтительно после нанесения композиции, применяемой позднее, проводят промывание. Желательно фосфаторганическая или карбаматная композиция

контактирует с волосяным покровом от 15 мин до 12 ч, в частности от 20 мин до 4 ч, более предпочтительно от 30 мин до 3 ч, наиболее предпочтительно приблизительно 2 ч. Пиретроидная композиция предпочтительно контактирует с кожей и волосяным покровом от 5 мин до нескольких часов, например от 15 до 30 мин, в зависимости от природы используемой композиции. Композиция в виде крема будет обычно контактировать с кожей и волосяным покровом до 12 ч перед промыванием, в то время как шампунь будут обычно использовать в виде мытья волос в течение приблизительно 10 мин с последующим промыванием водой. При необходимости, способ по изобретению можно повторять, например, через 7-10 дней, но в большинстве случаев для одного случая инвазии будет достаточно однократного осуществления способа.

Фосфаторганические или карбаматные композиции, используемые в способе по изобретению, в большинстве случаев содержат меньшие концентрации фосфаторганического или карбаматного компонента, чем для обычного лечения от головных вшей, и составляют дополнительный аспект изобретения. Таким образом, в этом дополнительном аспекте согласно изобретению предложена педикулицидная композиция для местного применения, содержащая физиологически приемлемый носитель и 0,02-0,4 мас.%, предпочтительно 0,04-0,2 мас.%, в частности приблизительно 0,1 мас.% фосфаторганического или карбаматного педикулицида, предпочтительно представляющая собой композицию в форме геля, крема, шампуня или раствора.

Особенно предпочтительны композиции, содержащие малатион и спирт, например изопропанол.

Одна или обе педикулицидные композиции могут предпочтительно содержать дополнительный педикулицид, например, выбранный из классов хлорникотинилов (например, имидаклоприд), фенилпиразолов (например, фипронил), оксадиазинов (например, индоксакарб), пиразолов (например, хлорфенапира) или хлорорганических соединений (например, линдана).

Педикулицидные композиции предпочтительно упакованы в пластиковые тубы, саше для однократного применения или стеклянные флаконы.

Способ и набор по изобретению могут также быть использованы в лечении от других эктопаразитов, например блох, иксодовых клещей, других вшей (например, *Pediculus humanus humanus* и *Phthirus pubis*) и клещей. В частности, одним состоянием, которое можно лечить, является чесотка, представляющая собой результат инвазии, вызванной клещом *Sarcoptes scabiei*.

Когда инвазия, вызванная эктопаразитами, например чесотка, ассоциирована с участками кожи без волосяного покрова, местное применение будет представлять собой нанесение на пораженный участок и, возможно, на участки, в которых, как полагают, будет риск возникновения инвазии. Несомненно, это относится к любому лечению по изобретению.

В то время как в способе по изобретению наиболее предпочтительно введение пиретроида/пиретрина после фосфаторганического соединения/карбамата, может быть полезным введение в обратном порядке, и оно составляет дополнительный, хотя и менее предпочтительный, аспект изобретения.

Изобретение теперь будет описано дополнительно со ссылкой на следующие неограничивающие примеры.

Пример 1. Фосфаторганическая композиция в форме геля.

Малатион в виде концентрированного раствора в изопропанол добавляють в концентрации 0,1 мас.% в имеющийся в продаже гель для волос, например Essentials Hair Gel от The Boots Company plc.

Пример 2. Пиретроидная композиция в форме шампуня.

Перметрин добавляють в концентрации 1 мас.% в имеющийся в продаже шампунь, например Head & Shoulders от Proctor & Gamble, или крем-ополаскиватель/кондиционер.

Пример 3. Набор для лечения от головных вшей.

Изготавливают набор, включающий бумажную коробку, флакон, содержащий 30 мл композиции из примера 1, флакон, содержащий 30 мл композиции из примера 2, и вкладыш с инструкциями по применению.

Пример 4. Обработка волосистой части головы.

Приблизительно 25 мл геля из примера 1 втирают в волосы и кожу волосистой части головы ребенка школьного возраста, зараженного вшами. Через 30 мин волосы промывают. Еще через 90 мин волосы смачивают и приблизительно 25 мл шампуня из примера 2 втирают в волосы с образованием пены. Через 10 мин волосы промывают. На следующий день проводят влажное расчесывание волос гребнем для удаления вшей (nit comb).

Пример 5. Исследование.

Девочка в возрасте 10 лет в течение более 4 месяцев использовала 0,5% раствор малатиона (лосьон Prioderm (товарный знак) от Mundipharma) для борьбы с головными вшами без какого-либо существенного клинического эффекта. Эта девочка затем использовала 1% малатионовый шампунь (шампунь Prioderm (товарный знак) от Mundipharma) в течение 30 мин, промывала волосы водой, затем использовала 1% перметриновый шампунь (шампунь Nix (товарный знак) (в действительности, строго говоря, скорее крем-ополаскиватель, чем шампунь) от ACO HUD) в течение 10 мин. Это лечение было проведено повторно через 7 дней, и инвазия, вызванная головными вшами, была вылечена.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения инвазии у человека, вызванной многоклеточными эктопаразитами с наружными скелетами, включающий местное применение у указанного субъекта первого и второго педикулицида, где указанный первый педикулицид представляет собой карбаматный или фосфаторганический педикулицид и указанный второй педикулицид представляет собой пиретроидный или пиретриновый педикулицид, отличающийся тем, что указанный второй педикулицид применяют через 15 мин-12 ч после применения указанного первого педикулицида.

2. Способ по п.1, где эктопаразиты представляют собой головных вшей.

3. Способ по п.1, где указанный второй педикулицид применяют через 15 мин-4 ч после применения указанного первого педикулицида.

4. Способ по п.1, где указанный второй педикулицид применяют через 15 мин-3 ч после применения указанного первого педикулицида.

5. Способ по п.1, где фосфаторганическое соединение или карбамат присутствует в первой педикулицидной композиции в концентрации 0,02-0,4 мас. %.

6. Способ по п.1, где пиретроид или пиретрин присутствует во второй педикулицидной композиции в концентрации 0,2-3 мас. %.

7. Способ по п.1, где первый педикулицид применяют в виде геля или раствора, содержащего фосфаторганическое соединение, или физиологически приемлемой карбаматной композиции, а второй педикулицид применяют в виде шампуня или крема-ополаскивателя, содержащего пиретроид.

8. Способ по п.1, где первый педикулицид представляет собой фосфаторганическое соединение.

9. Способ по п.1, где первый педикулицид представляет собой малатион и второй педикулицид представляет собой перметрин.

10. Набор, включающий в отдельных емкостях первую педикулицидную композицию для местного применения, содержащую карбаматный или фосфаторганический педикулицид, и вторую педикулицидную композицию для местного применения, содержащую пиретроидный или пиретриновый педикулицид, а также инструкции по применению указанных композиций в способе по п.1.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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

---