

S. Hill<sup>1</sup>, R. Thomas<sup>1</sup>, S. Smith<sup>2</sup>, A. Finlay<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Колледж медицины Уэльского университета, Соединенное Королевство

<sup>2</sup>Sandoz Products Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, UK

## Исследование фармакокинетики 1 % крема «Ламизил®» при местном применении\*

Двадцать добровольцев были включены в исследование для оценки фармакокинетики 1 % крема «Ламизил®». Пациентам, рандомизированным в группы лечения 1 % кремом «Ламизил®», препарат наносили на спину 1 день или в течение 3, 5 или 7 дней подряд. До пяти биопсий поверхности кожи были взяты в одном из мест поражения — верхней части спины — во время лечения и после его прекращения. Уровни препарата «Ламизила®» в образцах биопсии анализировали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Это исследование показало, что увеличение количества нанесений геля от одного до семи не вызывало значительного увеличения его максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) в роговом слое. Однако в роговом слое увеличивалось общее количество препарата «Ламизил®», в результате чего он сохранялся более продолжительный период после прекращения лечения. После прекращения лечения «Ламизилом®» курсом 7 дней препарат можно было обнаружить в течение такого же периода в концентрации, значительно превышающей известную концентрацию, вызывающую гибель обычных возбудителей поверхностных дерматомикозов. Исследование показало значительные потенциальные возможности краткосрочного лечения поверхностных дерматомикозов 1 % кремом «Ламизил®».

### Ключевые слова

Крем «Ламизил®», фармакокинетика, короткий курс лечения.

«Ламизил®» является синтетическим противогрибковым средством нового класса соединений — аллиламинов. Исследования *in vitro* демонстрируют, что этот препарат оказывает первичное фунгицидное действие в отношении дерматофитов и ряда дрожжевых и плесневых грибов [1, 5]. Клинически было показано, что препарат «Ламизил®» для перорального и местного применения высокоэффективен в отношении возбудителей поверхностных дерматофитных инфекций [6, 7].

В двойном слепом исследовании, в котором сравнивали 1 % крем «Ламизил®» и 1 % крем клотримазол при лечении дерматофитии стоп в течение 4 недель, у пациентов, которые принимали препарат «Ламизил®», посевы грибов начинали давать отрицательный результат значительно раньше, чем у тех больных, которых лечили клотримазолом [3].

Недавно в плацебо-контролируемых исследованиях 14-дневного лечения дерматофитии стоп [2] и 7-дневной терапии кожного кандидоза, дерматомикоза гладкой кожи и пахового дерматомикоза [9]

была показана очень высокая эффективность препарата «Ламизил®» в такой короткий период.

Эта информация в сочетании с известными данными о фунгицидной активности «Ламизила®» позволяет предположить, что препарат при этих заболеваниях можно использовать даже менее продолжительным курсом.

Для завершения клинических исследований в отношении минимальной продолжительности лечения дерматомикозной инфекции сравнивали фармакокинетику 1 % крема «Ламизил®» при нанесении на спину здоровых добровольцев в течение 1, 3, 5 или 7 дней.

Целью исследования было определить, увеличивает ли повторное нанесение препарата концентрацию в роговом слое с тем, чтобы установить, как долго и в какой концентрации «Ламизил®» сохраняется в роговом слое после прекращения лечения и влияет ли на это его продолжительность.

### Методы

#### Испытуемые

В исследование были включены десять человек мужского пола и 10 человек женского пола (ме-

\* British Journal of Dermatology.— 1992.— Vol. 127.— P. 396—400.

диана возраста — 40 лет, от 22 до 62). Это здоровые мужчины и женщины (которые не были беременными или кормящими и использовали, если были в репродуктивном возрасте, надежные средства контрацепции), давшие информированное согласие в письменной форме. В исследование не включали пациентов с обширными кожными заболеваниями, кожными нарушениями, волосатой спиной, любыми системными заболеваниями, использующих любые местные средства, а также имеющих в анамнезе реакции на препараты местного действия.

Испытуемых рандомизировали в четыре группы по пять человек в каждой. 0,5 г 1 % крема «Ламизил®» наносили один раз в сутки в течение 1, 3, 5 или 7 дней подряд на два участка размером 12 × 8 см. Крему давали подсохнуть в течение 30 мин.

#### *Биопсия поверхности кожи*

Биопсию кожи (SSB) брали с поверхности площадью от 6 до 10 см<sup>2</sup> по методике, описанной Р. Марксом и Р. Даубером [8].

Перед первым нанесением препарата SSB брали у всех испытуемых, при трехдневном режиме лечения — перед нанесением препарата и на третий день терапии, при пятидневном — непосредственно перед нанесением, на третий и пятый день лечения, а при семидневном режиме — перед нанесением, а также на третий, пятый и седьмой дни лечения.

У всех испытуемых SSB брали через 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96 и 168 часов (7 дней) после последнего нанесения препарата.

В каждом месте поражения в каждой временной точке брали не более пяти SSB подряд. Самый верхний слой считается уровнем 3, а самый нижний — уровнем 5.

#### *Анализ образцов*

SSB помещали в 2 мл метанола на 2 часа. Затем вынимали и промывали еще одной порцией метанола объемом 2 мл для полной экстракции тербинафина. Метанольные фракции объединяли, упаривали, а остаток повторно растворяли в 0,2 мл подвижной фазы. Далее 0,1 мл впрыскивали в высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Уровни препарата «Ламизил®» измеряли и интегрировали с помощью системы сбора данных JCL 6000 на персональном компьютере (Jones Automotography). Уровень обнаружения составлял 0,18 нг/см<sup>2</sup>, уровень количественного определения с точностью 5 % был меньше 0,48 нг/см<sup>2</sup>.

Анализ проводили маскированно по отношению к режиму лечения после того, как была взята последняя биопсия у последнего испытуемого.

#### *Статистические методы*

Общую концентрацию препарата в роговом слое определяли путем суммирования по отдельным уровням рогового слоя в каждой временной точке у каждого испытуемого.

#### *Расчет площади под кривыми концентрация/время (AUC)*

AUC для интервала от 0 до 168 ч (AUC<sub>0–168 ч</sub>) рассчитывали для каждого уровня и для суммарной концентрации у каждого испытуемого с использованием метода трапеции.

#### *Определение максимальной концентрации (C<sub>max</sub>)*

Строили графики концентрации лекарства в роговом слое в зависимости от времени, максимальную концентрацию лекарства (C<sub>max</sub>) определяли визуально, для каждого уровня рогового слоя и для всего рогового слоя у каждого испытуемого.

#### *Расчет времени полувыведения (t<sub>1/2</sub>)*

Концентрации в роговом слое для нисходящей части зависимости концентрации от времени (т. е. от 4 до 168 ч после последнего нанесения препарата) трансформировали логарифмически (натуральные логарифмы) и строили зависимость от времени величины log × концентрация лекарства.

Почти во всех случаях обнаруживались два экспоненциальных компонента. В первый из них (фазы выведения I) входили точки, полученные через 4, 8 и 12 ч. Остальные точки (24 ч и позже) составляли фазу II выведения. Поэтому, чтобы получить константу скорости выведения, модели линейной регрессии строили для точек 4, 8 и 12 ч.

Время полувыведения (t<sub>1/2</sub>) рассчитывали по константе скорости выведения, пользуясь следующим уравнением:

$$t_{1/2} = \frac{\log 2}{\text{константа скорости выведения}}$$

#### **Результаты**

После нанесения на кожу максимальная концентрация препарата «Ламизил®» достигалась через 4 ч. Это относится как к отдельным уровням рогового слоя, так и общей концентрации в роговом слое.

Средние значения общей концентрации препарата в роговом слое (C<sub>max</sub>) представлены в таблице.

Средние значения C<sub>max</sub> в роговом слое для уровней 1–5 показаны на рис. 1.

C<sub>max</sub> уменьшается в роговом слое от верхнего уровня к нижнему. Для уровней 1–3 рогового

слоя и для суммы уровней рогового слоя  $C_{\max}$  возрастает с увеличением продолжительности лечения. Однако для уровня 4 такая зависимость не наблюдается, а для уровня 5 обнаруживается обратная тенденция с более высокими уровнями препарата в группе с однодневным режимом лечения.

Средние значения  $AUC_{0-168\text{ ч}}$  для суммарной концентрации препарата в роговом слое представлены в таблице.

Средние значения  $AUC_{0-168\text{ ч}}$  для уровней 1–5 показаны на рис. 2.

Эти данные свидетельствуют об отчетливом увеличении исследуемого показателя с увеличением длительности лечения как для суммарной концентрации препарата, так и его концентрации на уровнях 1–4. Для уровня 5 не обнаружено тенденции к повышению концентрации препарата.

Оказалось, что двумерная кинетическая модель наилучшим образом аппроксимирует данные отдельных пациентов. По этим данным было рассчитано время полувыведения препарата (рис. 3).

Средние общие концентрации тербинафина в роговом слое в  $\text{нг}/\text{см}^2$  представлены на рис. 4 (а) и 4 (б).

Эти данные свидетельствуют о том, что увеличение продолжительности лечения увеличивает время, необходимое для полного выведения препарата из рогового слоя.

**Обсуждение**

Основной целью этого исследования было определить, увеличивает ли повторное нанесение 1 % крема «Ламизил®» концентрацию препарата в роговом слое.

Данные по максимальной концентрации ( $C_{\max}$ ) в роговом слое показали, что увеличение количества нанесений тербинафина от 1 до 7 увеличивает максимальную концентрацию его в роговом слое.

Таблица. Фармакокинетические характеристики для суммарной концентрации препарата в роговом слое

Группа лечения	$C_{\max}$ , $\text{нг}/\text{см}^2$	$AUC_{0-t}$ , $\text{нг}/\text{см}^2/\text{ч}$
<i>1-й день</i>		
Среднее значение	949	9694
Стандартное отклонение	105	1234
<i>3-й день</i>		
Среднее значение	966	10 321
Стандартное отклонение	32	948
<i>5-й день</i>		
Среднее значение	1049	12 544
Стандартное отклонение	57	816
<i>7-й день</i>		
Среднее значение	1094	13 492
Стандартное отклонение	26	695

Однако при семи нанесениях препарата «Ламизил®» средняя его концентрация увеличилась только на 15 % по сравнению с однократным использованием.

Как видно на рис. 1, изменения максимальной концентрации для уровня 1 зеркальны по отношению к суммарной концентрации. Однако при погружении внутрь рогового слоя зависимость концентрации препарата от продолжительности лечения становится менее отчетливой, и на самом нижнем уровне (уровень 5) эта зависимость становится обратной, при которой наибольшие концентрации обнаруживаются в группе с одноднев-

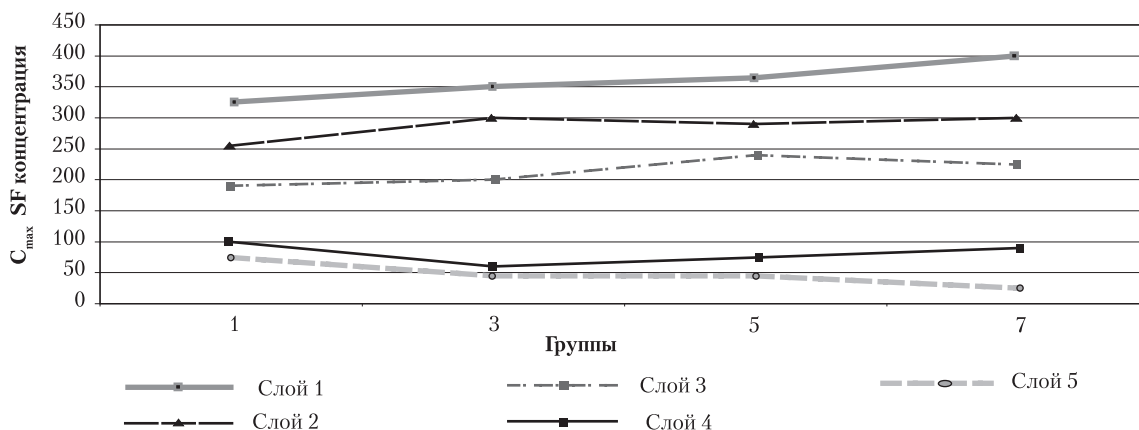


Рис. 1. Максимальная концентрация тербинафина ( $C_{\max}$ ) в  $\text{нг}/\text{см}^2$  по уровням в четырех группах лечения

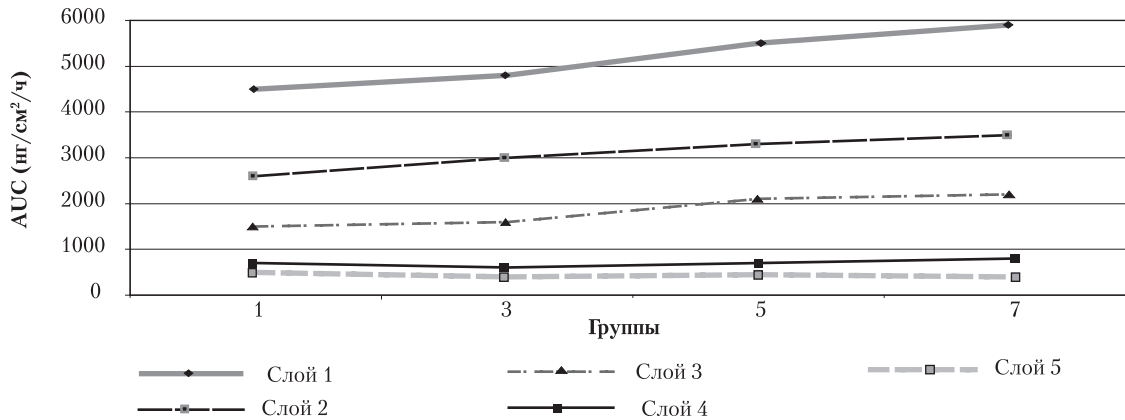


Рис. 2. AUC в нг/см<sup>2</sup>/ч по уровням для четырех групп лечения

ным режимом лечения. Это можно отчасти объяснить трудностью получения воспроизводимых образцов на самом нижнем уровне биопсии.

С увеличением продолжительности лечения роговой слой становится более насыщенным, и это может приводить к тому, что большая часть рогового слоя изымается при SSB на каждом уровне у испытуемых с более продолжительным периодом лечения. Следовательно, на уровне 5 может быть меньшая воспроизводимость качества образцов биопсии, особенно у испытуемых, которых лечили более длительный период, что и могло вызвать вариацию результатов.

Имелась отчетливая зависимость общей концентрации и концентраций на уровнях 1, 2 и 3 от продолжительности лечения (см. рис. 2). На уровнях 4 и 5 эта зависимость была менее выраженной. Величина AUC<sub>0-t</sub> во всем роговом слое после семи нанесений препарата была примерно на 40 % выше, чем после одного использования.

Вспомогательной целью исследования было определить, в течение какого времени и

в какой концентрации препарат «Ламизил®» оставался в роговом слое после прекращения лечения, и влияла ли на это продолжительность лечения.

Время полувыведения возрастало с увеличением количества нанесений препарата (см. рис. 3). Время полувыведения после 7 дней лечения увеличивалось в три раза по сравнению с однодневным курсом. Этот вывод подтверждается данными по общему выведению.

После однократного нанесения препарат «Ламизил®» не обнаруживался через 96 ч (4 дня) после прекращения лечения (см. рис. 4б).

Через 3 и 5 дней лечения препарат «Ламизил®» не обнаруживался между 96 и 168 ч (7 дней) после лечения.

Однако в случаях 7 дней лечения препарат можно было обнаружить даже после 168 ч (7 дней) от прекращения лечения.

Дальнейшие вопросы возникли в связи с данными, получение которых не входило в исходные цели, но которые, однако, заслуживают обсуждения.

Выведение препарата является двухфазным процессом с быстрым выведением за первые 12 ч и постепенным выведением в течение последующих 1–7 дней. Такая же кинетика обнаружена и для других наносимых местно соединений [8].

Это может быть связано с тем, что в начале после нанесения препарата роговой слой перенасыщен препаратом «Ламизил®». Сверхнасыщающая концентрация теряется очень быстро (фаза выведения I), при этом в коже остается меньшее количество препарата, что связано с липидными компонентами рогового слоя, или удерживается ими. Это количество теряется более медленно (фаза выведения II).

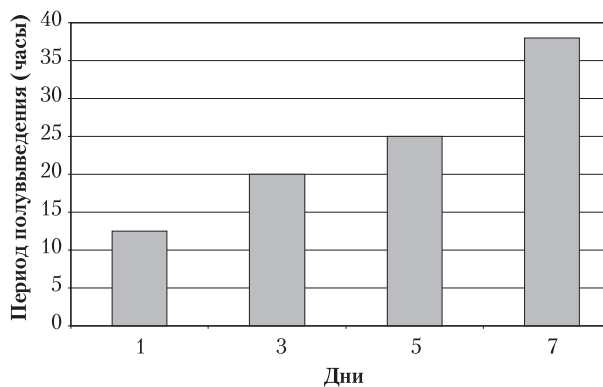


Рис. 3. Данные по времени полувыведения препарата, ч

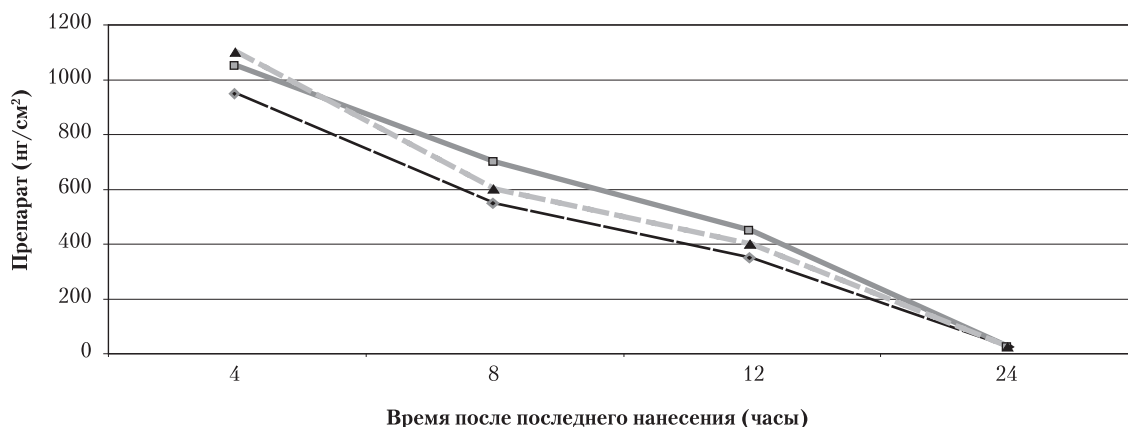


Рис. 4а. Средняя суммарная концентрация препарата в роговом слое для каждой группы (фаза выведения I)

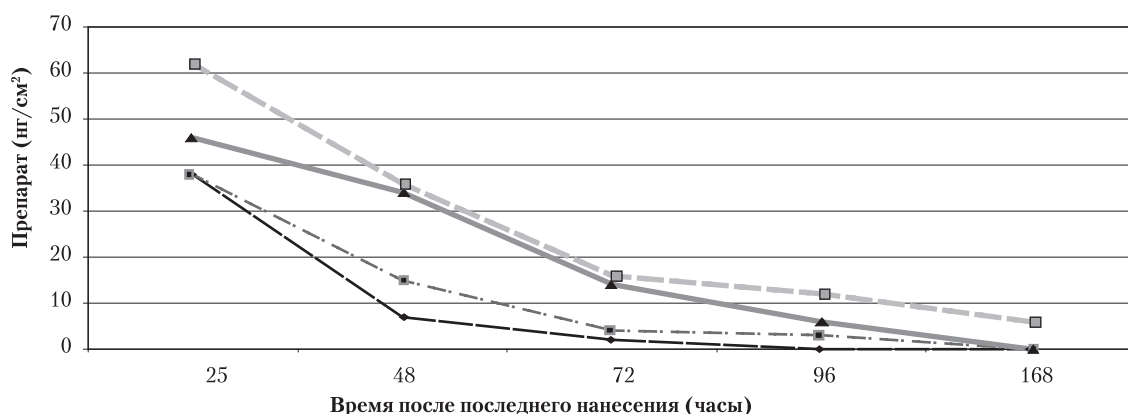


Рис. 4б. Средняя суммарная концентрация препарата в роговом слое для каждой группы (фаза выведения II)

Во время фазы выведения «Ламизил®» сначала теряется на нижних уровнях. Это может происходить двумя путями:

- а) диффузия с нижних уровней рогового слоя на верхние уровни по градиенту концентрации;
- б) путем замещения клеток нижних уровней рогового слоя из зачаточного слоя и эрозии клеток верхних уровней рогового слоя.

Важно также определить клиническую значимость этих данных. Известно, что фунгицидная концентрация препарата «Ламизил®», необходимая для гибели обычных дерматофитов кожи, таких как *T. rubrum*, составляет примерно 0,003 мкг/мл [5]. Мы можем сравнить уровни, обнаруженные в роговом слое в данном исследовании, с фунгицидными концентрациями, используя следующие допущения:

- примерная толщина 1 см<sup>2</sup> поверхности при поверхностной биопсии кожи = 2,5 мкм (0,0025 мм);
- следовательно объем SSB = 10 × 10 × 0,0025 мм = 0,25 мм<sup>3</sup>;

- следовательно 1 нг/см<sup>2</sup> SSB = 1 нг в 0,25 мм<sup>3</sup> или 4 нг в мм<sup>3</sup>;
- т. к. 1000 мм<sup>3</sup> = 1 мл;
- то 1 нг/см<sup>2</sup> SSB = 4 мкг/мл.

Следовательно, концентрация 1 нг/см<sup>2</sup> примерно в 1000 раз выше известной фунгицидной концентрации для *T. rubrum*, а концентрации 0,33 нг/см<sup>2</sup>, обнаруживаемые через 7 дней после прекращения лечения, все еще в 100 раз больше концентрации, вызывающей гибель гриба.

Следует также отметить, что уровень обнаружения метода составляет примерно 0,2 нг/см<sup>2</sup> (или 0,8 мкг/мл), что не исключает возможности сохранения фунгицидных концентраций препарата «Ламизил®» в роговом слое в течение большего времени, чем это было показано в настоящем исследовании.

Полученные данные позволяют заключить, что увеличение количества нанесений препарата не приводит к статистически значимому возрастанию концентрации препарата «Ламизил®» в

роговом слое. Однак це значительно збільшує суммарну концентрацію препарату, що приводить до збереження виявлених рівнів препарату в роговому шарі в період після закінчення лікування.

Рівні препарату «Ламізил®», виявлені після закінчення лікування, були значи-

тельно вище, ніж відомі концентрації тербінафіну, які викликають загибель дерматофітів. Це свідчить про значительні потенціальні можливості короткотривалого лікування або використання менших концентрацій місцевого препарату «Ламізил®» при поверхневих дерматомікозах.

### Список літератури

1. Clayton Y.M. In vitro activity of terbinafine // Clin. Exp. Dermatol.— 1989.— Vol. 14.— P. 101—103.
2. Evans E.G.V., James I.G.V., Joshipura R.C. Two-week treatment of tinea pedis with terbinafine (Lamisil) 1 % cream: a placebo-controlled study // J. Dermatol. Treat.— 1990.— Vol. 2.— P. 95—97.
3. Jones T.C., Villars V. Terbinafine // Chemotherapy antifungal Diseases (Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 96) (Ryley J.F., ed.).— Berlin: Springer-Verlag, 1990.— P. 483—501.
4. Marks R., Dawber R.P.R. Skin surface biopsy: an improved technique for the examination of the horny layer // Br. J. Dermatol.— 1971.— Vol. 84.— P. 117—123.
5. Petranyi G., Meingassner J.G., Mieth H. Antifungal activity of the allylamine derivative terbinafine in vitro // Antimicrob Agents Chemother.— 1987.— Vol. 31.— P. 1365—1368.
6. Smith E.S., Zaias N., Savin R. Topical terbinafine in tinea pedis // J. Clin. Pharmacol.— 1987.— Vol. 27.— P. 720.
7. Villars V., Jones T.C. Clinical efficacy and tolerability of terbinafine (Lamisil—a new topical and systemic fungicidal drug for treatment of dermatomycoses // Clin. Exp. Dermatol.— 1989.— Vol. 14.— P. 124—127.
8. Watson W.S., Finlay A.Y. The effect of the vehicle formulation on the stratum corneum penetration characteristics of clobetasol 17-propionate in vivo // Br. J. Dermatol.— 1999.— Vol. 118.— P. 523—530.
9. Zaias N. The efficacy of 1 % terbinafine cream in cutaneous candidiasis and tinea corporis/cruris once a day applications for one week (a double-blind study comparing active cream to vehicle cream) // Clinical Dermatology in the Year 2000 (programme and abstracts of symposium. London, 22—25 May 1990) (Greaves MW, ed.).— London: COT Presentations, 1990.— P. 53.

S. Hill<sup>1</sup>, R. Thomas<sup>1</sup>, S. Smith<sup>2</sup>, A. Finlay<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Коледж медицини Уельського університету, Сполучене Королівство

<sup>2</sup> Sandoz Products Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, UK

## Дослідження фармакокінетики 1 % крему «Ламізил®» при місцевому застосуванні

Двадцять добровольців були включені в дослідження для оцінки фармакокінетики 1 % крему «Ламізил®». Пацієнтам, рандомізованим у групи лікування 1 % кремом «Ламізил®», препарат наносили на спину 1 день або протягом 3, 5 чи 7 днів поспіль. До п'яти біопсій поверхні шкіри були взяті в одному з місць ураження — верхньої частини спини — під час лікування і після його припинення. Рівні препарату «Ламізил®» у зразках біопсії аналізували за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії. Це дослідження показало, що збільшення кількості нанесень гелю від одного до семи не викликало значного збільшення його максимальної концентрації ( $C_{max}$ ) у роговому шарі. Проте в роговому шарі збільшувалася загальна кількість препарату «Ламізил®», в результаті чого він зберігався більш тривалий період після припинення лікування. Після припинення лікування «Ламізілом®» курсом 7 днів препарат можна було знайти протягом такого ж періоду в концентрації, що значно перевищує ту, яка викликає загибель звичайних збудників поверхневих дерматомікозів. Дослідження показало значні потенційні можливості короткотривалого лікування поверхневих дерматомікозів 1 % кремом «Ламізил®».

**Ключові слова:** крем «Ламізил®», фармакокінетика, короткий курс лікування.

S. Hill<sup>1</sup>, R. Thomas<sup>1</sup>, S. Smith<sup>2</sup>, A. Finlay<sup>1</sup>

<sup>1</sup> University of Wales College of Medicine, UK

<sup>2</sup> Sandoz Products Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, UK

## An investigation of the pharmacokinetics of topical «Lamisil®» 1 % cream

Twenty volunteers were entered into a study to investigate the pharmacokinetics of «Lamisil®» 1 % cream. The subjects were randomized to receive «Lamisil®» 1 % cream applied to the skin on the back on 1 day, or on 3, 5 or 7 consecutive days. Up to five biopsies were taken at a site on the upper back at various time-points both during treatment and after treatment. «Lamisil®» levels in the biopsies were analyzed using HPLC. The study showed that increasing the number of applications from one to seven did not significantly increase the peak concentration ( $C_{max}$ ) in the stratum corneum. However, there was

an increase in the total amount of «Lamisil®» found in the stratum corneum resulting in «Lamisil®» being detected for longer periods after cessation of therapy. Treatment for 7 days resulted in «Lamisil®» still being detectable 7 days after cessation of therapy, and the drug concentration was significantly higher than the concentration killing the common causative organisms of superficial dermatomycoses. This study indicates a significant potential for short-term treatment with «Lamisil®» 1 % cream in superficial dermatomycoses.

**Key words:** pharmacokinetics of «Lamisil®», short-term treatment. □

*Стаття представлена  
Представительством компании «Новартис Консьюмер Хелс Сервисез С.А.»*

**Дані про авторів:**

**S. Hill**, Department of Dermatology, University of Wales College of Medicine, Heath Park, Cardiff CF4 4XN, U.K.

**R. Thomas**, Department of Dermatology, University of Wales College of Medicine, Heath Park, Cardiff CF4 4XN, U.K.

**S. Smith**, Medical Department, Sandoz Products Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 5SG, U.K.

**A. Finlay**, Department of Dermatology, University of Wales College of Medicine, Heath Park, Cardiff CF4 4XN, U.K.