



## سینا آمفولیش 0.4% SinaAmpholeish

### ژل موضعی نانولیپوزومال

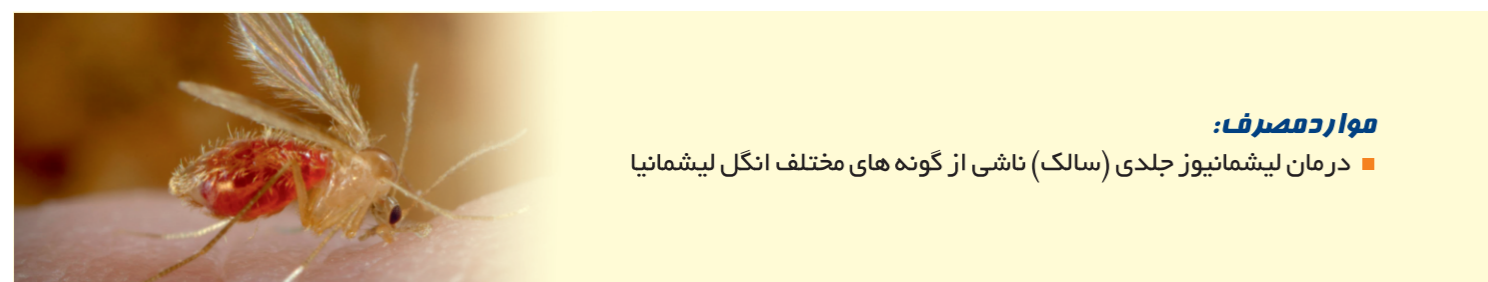
### حاوی ۰/۴ درصد آمفوتریسین B

شکل دارو: ژل موضعی

دوز مصرفی: دوبار در روز بصورت موضعی

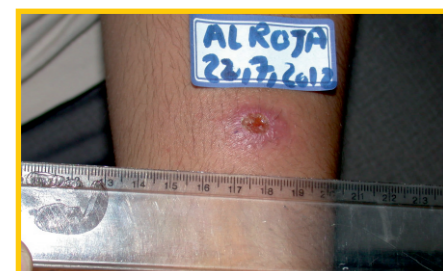
تداخلات دارویی: از استعمال هم زمان این دارو با داروهای موضعی دیگر بر روی ضایعه خودداری شود.

بارداری و شیردهی: در دوره بارداری و شیردهی عوارض جانبی خاصی گزارش نشده است.



### موارد مصرف:

- درمان لیشمانیوز جلدی (سالک) ناشی از گونه های مختلف انگل لیشمانیا



### نحوه مصرف:

- ژل سینا آمفولیش را با ملایمت و ترجیحاً بعد از شستشوی محل زخم با آب و مابون ملایم و یا شامپو بچه دوبار در روز روی ضایعه بمالید.
- از شستن محل ضایعه تا دو ساعت بعد از استفاده ی ژل خودداری شود.
- بدلیل احتمال بروز تحریک پوستی از پانسمان محل ضایعه بعد از استعمال دارو خودداری شود.
- دوره درمان، کامل و در صورت بهبود زخم ها از قطع خودسرانه دارو پرهیز شود.
- از استعمال دارو در داخل چشم خودداری شود.

### مزایای ژل موضعی سینا آمفولیش نسبت به درمانهای رایج

درمان های رایج سالک را میتوان به دو دسته سیستمیک، استفاده از ترکیبات ۵ ظرفیتی آنتیموآن (مگلو مین آنتیمونات) و درمان های موضعی تزریقی داخل ضایعه ای این ترکیبات، کرایوتراپی، ترموتراپی تقسیم کرد.

استفاده از ترکیبات آنتیموآن ۵ ظرفیتی تزریقی هنوز هم بعنوان مهمترین راه برای درمان سالک در جهان مطرح است ولی متأسفانه پاسخ به درمان بسیار پایین است و موارد مقاومت دارویی نیز مکرر گزارش شده است.

بر اساس مطالعات بالینی انجام شده در سالک نوع روستایی باعامل major L. major مصرف این دارو به تنهایی اثربخشی بالای ۹۵% داشته است. و در سالک نوع شهری با عامل tropica L. مصرف همزمان سینا آمفولیش در کنار درمان استاندارد (تزریقی داخل ضایعه گلوکاتیم) میزان اثربخشی را بیشتر از ۳۰% افزایش داده است، میزان عود را به صفر رسانیده و طول درمان را یک ماه کاهش داده است

افزایش عدم پاسخ بالینی بیمار ان مبتلا به سالک به گلوکاتیم تزریقی و عدم پذیرش مناسب تزریق های مکرر و بسیار دردناک، توسط بیماران بویژه کودکان که درصد بالایی از مبتلایان را تشکیل میدهند نیز یکی از مشکلات جدی درمان با ترکیبات آنتیموآن می باشد.

سادگی مصرف و قابل استفاده بودن ژل موضعی سینا آمفولیش توسط خود بیمار در مقایسه با درمانهای رایج و دردناک داروهای تزریقی از دیگر مزایای درخور توجه این دارو می باشد.

عوارض بالقوه ترکیبات آنتیموآن ۵ ظرفیتی مثل پانکراتیت، آریتمی قلبی و هیپاتیت بویژه در افراد با بیماریهای زمینه ای، عامل محدودکننده جدی استفاده از این داروهاست.

وقتی داروها به صورت موضعی مصرف میشوند عوارض جانبی درمان سیستمیک را ندارند چون اولاً دوزهای کمتری از دارو استفاده میشود و ثانیاً مقادیر خیلی کمی از دارو استفاده شده به ارگانهای حساس داخلی بدن مثل قلب، کبد و طحال میرسد بنابراین این شکل موضعی داروهای موثر بر لیشمانیوز میتواند کاندیدای مناسبی برای درمان سالک باشد.

در تمام مطالعات انجام شده و بررسی های بی ضرری/ بی خطری ژل سینا آمفولیش هیچ عارضه حاد گزارش نشده است.

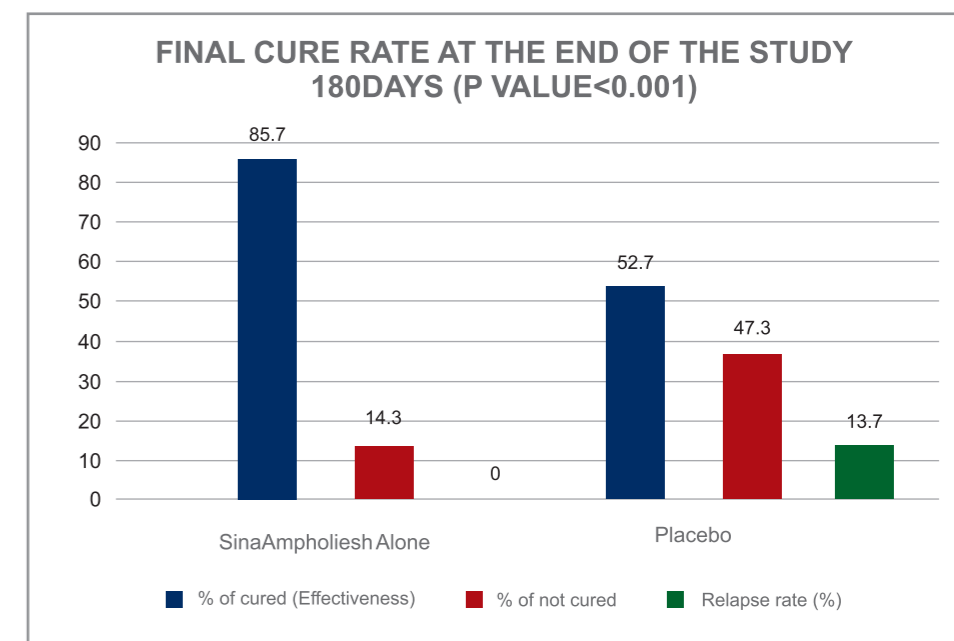
**نکته:** آمفوتریسین B در شکل های دارویی تزریقی اثر بخشی بالایی بر عفونت های قارچی و لیشمانیوز احشایی پس از تزریق وریدی دارد و نوع لیپوزومی آن (AmBisome) داروی خط اول درمان کالآزار (لیشمانیوز احشایی) در شبه قاره هند می باشد. ولی در درمان سالک پوستی موثر نمی باشد چون غلظت موثر در محل ضایعه سالکی پس از مصرف وریدی ایجاد نمی کند.

لیپوزوم ها در اندازه و فرمولاسیون مناسب قادر هستند از لایه شاخی پوست به صورت دست نخورده عبور کرده و به اپیدرم و قسمتهای عمقی برسند. در سینا آمفولیش که به صورت ژل موضعی فرم لیپوزومی آمفوتریسین B تهیه شده است، مولکول بزرگ و غیر قطبی آمفوتریسین B می تواند از لایه های مختلف پوست عبور کرده و با حداکثر غلظت موثر در مجاورت انگل لیشمانیا در ناحیه درم قرار گیرد. لذا این فرمولاسیون بر خلاف فرم های موضعی غیر لیپوزومی و فرم تزریقی آمفوتریسین B که اثربخشی در سالک پوستی ندارد، بسیار موثر است.

### References:

- https://doi.org/10.2165/00003495-200969030-00010
- Cochran, Gonzalez U, Pinart M, Rengifo-Pardo M, et al. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis Database Syst Rev. 2009;CD004834. [PubMed]
- Gonzalez U, Pinart M, Reveiz L, et al. Designing and reporting clinical trials on treatments for cutaneous leishmaniasis. Clin Infect Dis. 2010;51:409-19. [PubMed]
- Ben Salah A, Buffet PA, Morizot G, et al. WR279,396, a third generation aminoglycoside ointment for the treatment of leishmania major cutaneous leishmaniasis: a phase 2, randomized, double blind, placebo controlled study. PLoS Negl Trop Dis. 2009;3:e432. [PMC free article] [PubMed]
- Jaafari M, Bavarsad N, Bazzaz B, et al. Effect of topical liposomes containing major infection in susceptible mice. Antimicrob Chemother 2009; 53:2259-65. colloidal properties, in vitro Huang Szoka Jr F. et al. Characterization of the mice of a di-stigma-steryl- antifungal activity, antileishmanial activity and toxicity in hemi succinoyl-glycero-phosphocholine liposome-intercalated amphotericin B. Int J Pharm 2011; 408:163-72. Taheri T, Scyed N Rafati s. DNA Integration in Leishmania Genome: An Application for Vaccine Development and Drug Screening. Methods in molecular biology (Clifton, NJ) 2015; 1403:603-22.
- Firooz A, Khamesipour A, Ghoorchi MH, et al. Imiquimod in combination with meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis: A randomized assessor-blind controlled trial. Arch Derm 2006;142:1575-9.
- Khatami A, Firooz A, Gorouhi F, Dowlati Y. Treatment of acute Old World cutaneous leishmaniasis: A systematic review of the randomized controlled trials. J Am Acad Dermatol 2007; 57: 335.e1-29.
- Croft, S. L. and G. H. Coombs. 2003. Leishmaniasis-current chemotherapy and recent advances in the search for novel drugs. Trends in Parasitology, 19(11): 502-508.
- Hadighi R, Mohebbi M, Boucher P, et al. Unresponsiveness to Glucantime treatment in Iranian cutaneous leishmaniasis due to drug resistant Leishmania tropica parasites. PLoS Med 2006; 3:e162.
- Alvar J, Croft SL, Kaye P, Khamesipour A, Sundar S, Reed SG. Case study for a vaccine against leishmaniasis. Vaccine;31 Suppl 2:B244-9.
- Khamesipour, A. (2014). "Therapeutic vaccines for leishmaniasis." Expert Opin Biol Ther.

### تاثیر "سینا آمفولیش" در درمان سالک نوع شهری با عامل لیشمانیا تروپیکا در روز ۱۸۰ درمان



نمودار فوق نشان دهنده ی نتایج ارزیابی عود بیماری در روز ۱۸۰ می باشد. در ۴۲ بیمار بهبود یافته که رژیم درمانی "سینا آمفولیش" را به صورت موضعی، به همراه تزریق داخل ضایعه ای گلوکاتیم دریافت کرده اند، هیچ گونه عودی مشاهده نشد. در مقابل از بیمارانی که تزریق داخل ضایعه ای گلوکاتیم را به همراه پلاسبو دریافت کرده بودند، ۴ بیمار با عود بیماری مواجه شدند.

US 20150147382A1

(19) **United States**  
 (12) **Patent Application Publication** (10) **Pub. No.: US 2015/0147382 A1**  
**Jaafari et al.** (43) **Pub. Date: May 28, 2015**

(54) <b>TOPICAL LIPOSOMAL COMPOSITIONS FOR DELIVERING HYDROPHOBIC DRUGS AND METHODS PREPARING SAME</b>	<b>Publication Classification</b>
(71) Applicant: <b>Exir Nano Sina Company, Tehran (IR)</b>	(51) Int. Cl. <b>A61K 31/7048</b> (2006.01) <b>A61K 9/00</b> (2006.01) <b>A61K 9/127</b> (2006.01)
(72) Inventors: <b>Mahmoud Reza Jaafari, Mashhad (IR); Ali Khamesipour, Tehran (IR)</b>	(52) U.S. Cl. <b>A61K 31/7048</b> (2013.01); <b>A61K 9/127</b> (2013.01); <b>A61K 9/1277</b> (2013.01); <b>A61K 9/0014</b> (2013.01)
(73) Assignee: <b>Exir Nano Sina Company, Tehran (IR)</b>	(57) <b>ABSTRACT</b> A topical liposomal composition of Amphotricin B (AmB) and method for preparing same, which can be used as a composition and method for preparing topical liposomal compositions of other hydrophobic drugs. The formulation using AmphotricinB can be used for treating fungal or protozoan infections. The composition is stable with no significant changes in the sizes and AmB content of liposomes after storing at 4° C. and room temperature (22° C.) for more than 20 months. In vivo and in vitro testing, the compositions exhibit high efficacy in treating cutaneous leishmaniasis.

(21) Appl. No.: **14/491,724**

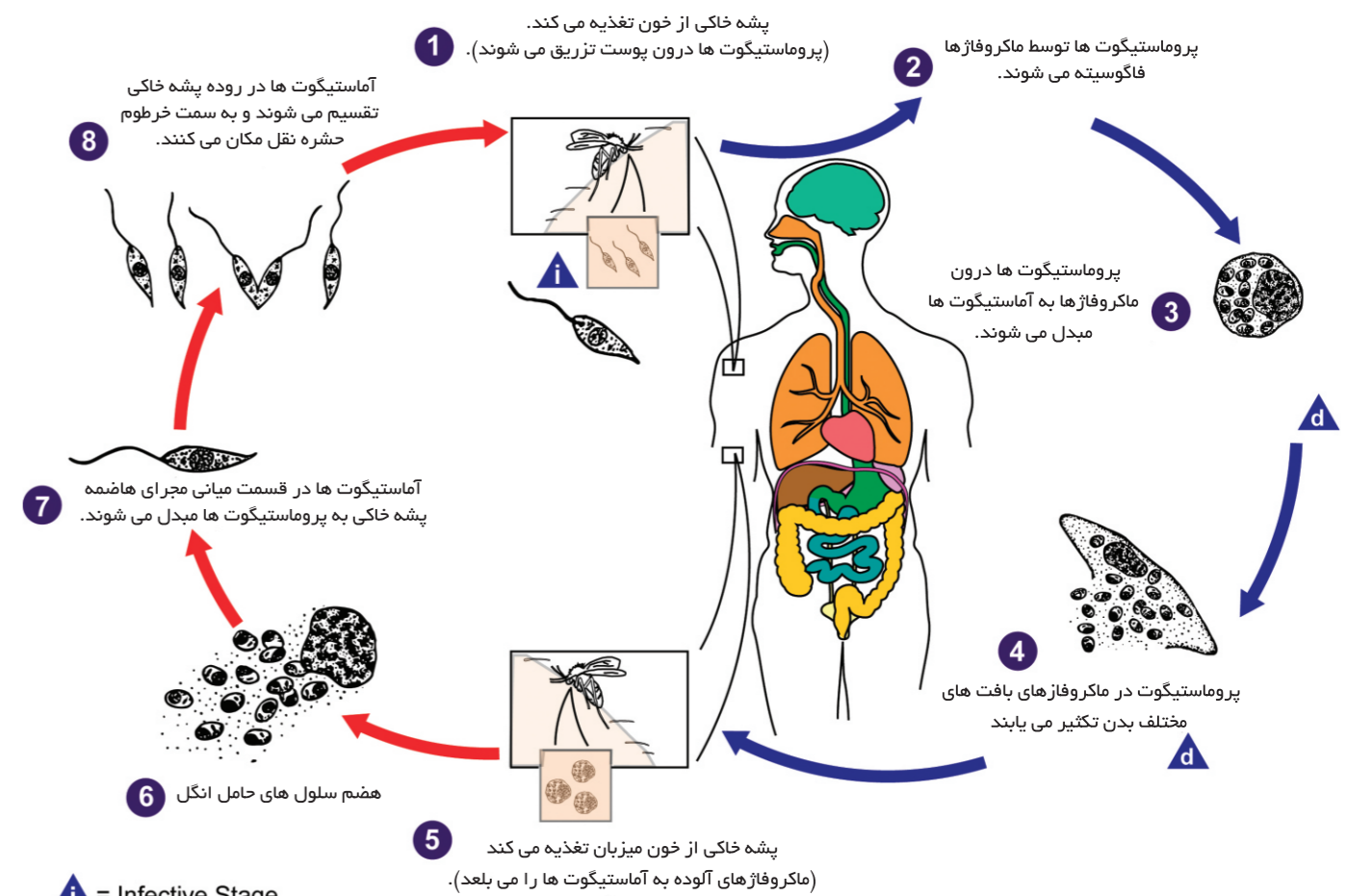
(22) Filed: **Sep. 19, 2014**

**Related U.S. Application Data**

(60) Provisional application No. 61/880,984, filed on Sep. 23, 2013.

### مکانیسم اثر دارو:

آمفوتریسین B با اتصال به جزء استرول غشای سلولی و تشکیل منافذ باعث تغییر نفوذپذیری غشای سلولی، نشت ترکیبات داخل سلول به خارج و نهایتاً تخریب سلول ها می گردد. تمایل آمفوتریسین B برای اتصال به ارگوسترول (استرول اصلی غشا، قارچ و انگل لیشمانیا) تقریباً ۱۰ برابر بیشتر از کلسترول (استرول اصلی غشا، پستانداران) است. بنابراین در دوزهای درمانی، آمفوتریسین B بدون اینکه آسیبی به سلول های انسانی وارد کند، به صورت انتخابی روی قارچ و انگل اثرات تخریبی دارد. داروهایی که بصورت موضعی برای درمان لیشمانیوز پوستی استفاده می شوند باید قادر باشند تا از لایه ی شاخی پوست و اپیدرم، غشا، ماکروفاژهای قسمت درم و فاگولیزوزوم های داخل سیتوپلاسمی عبور کرده تا در مجاورت انگل قرار گیرند، که این امر برای داروی آمفوتریسین B که یک مولکول بزرگ، آمفی پاتیک و نامحلول در آب است در اشکال دارویی موضعی معمول مثل پماد و کرم امکان پذیر نیست. سیناآمفولیش به صورت نانولیپوزوم های ۸۰ نانومتری انعطاف پذیر حاوی داروی آمفوتریسین B است که پس از مصرف موضعی از لایه شاخی پوست عبور کرده و به اپیدرم و درم می رسند. در درم، ماکروفاژهای آلوده که خصوصیت فاگوسیتیک دارند ذرات را بلعیده و سپس لیپوزوم های حاوی دارو در فاگولیزوزوم ماکروفاژها بوسیله آنزیم های لیزوزومی مقاوم به اسید تجزیه گردیده، بدین ترتیب آمفوتریسین B در محل رشد و تکثیر انگل لیشمانیا آزاد می گردد و چون دارو مستقیماً در مجاورت انگل ها قرار می گیرد می تواند آنها را با کارایی زیاد از بین ببرد.

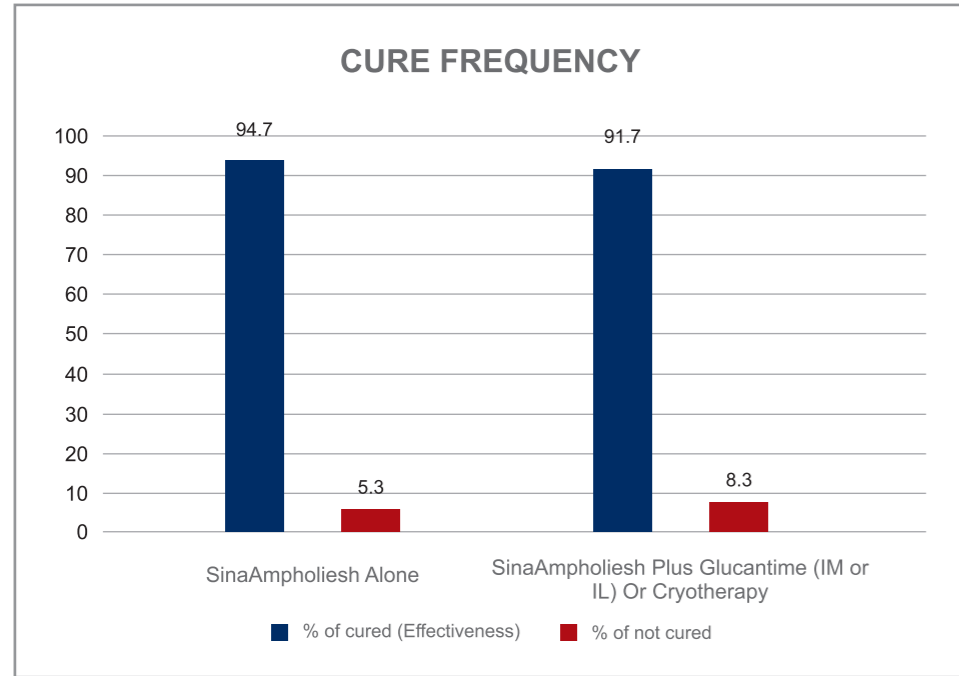


i = Infective Stage

d = Diagnostic Stage

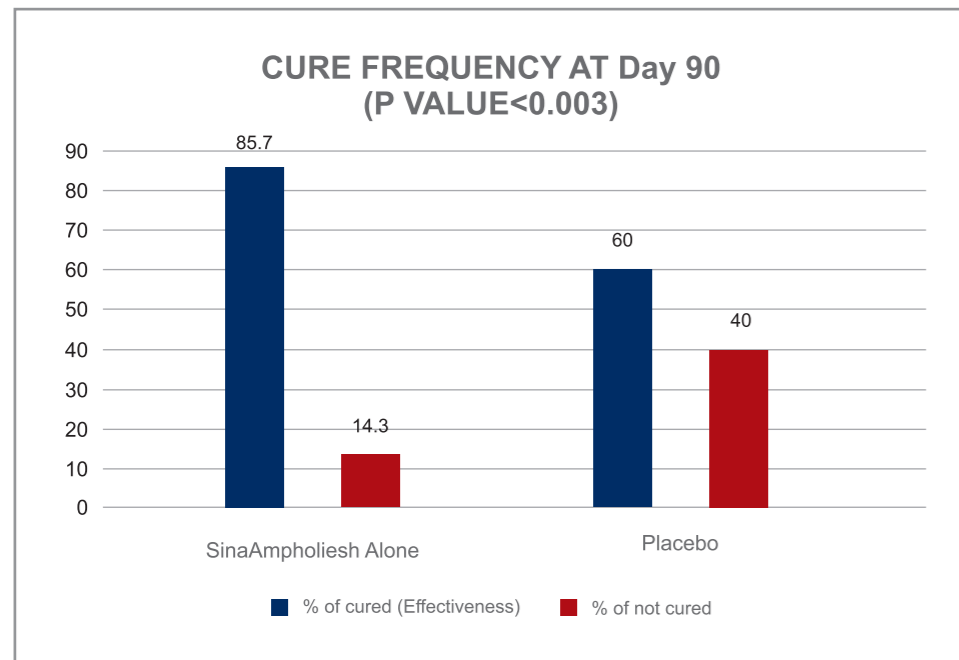
فاز های مطالعاتی	تعداد بیمار	دوز دارویی	تعداد زخم ها	مدت مصرف	پیامد
<b>مطالعات بالینی فاز یک</b> مطالعات بی خطری / بی ضرری	مرحله اول: ۱۰ داوطلب سالم	دو بار در روز (موضعی)		یک هفته	<b>مرحله اول:</b> اختلاف بارزی در میزان هیدراسیون، ملانین، اریتم، درجه حرارت، سیوم، PH، میزان از دست رفتن آب اپیدرم پوست میان سیناآمفولیش" و گروه کنترل وجود نداشت و در عمل هیچ تحریکی پوستی و یا عوارض جانبی پس از مصرف موضعی سیناآمفولیش مشاهده نشد. <b>مرحله دوم:</b> اختلاف بارزی در میزان هیدراسیون، ملانین، اریتم، درجه حرارت، سیوم، PH، میزان از دست رفتن آب اپیدرم پوست میان "سیناآمفولیش" با گروه کنترل وجود نداشت. تحریکات پوستی خفیف و موقتی در نیمی از داوطلبان مشاهده گردید ولی این عارضه مانع ادامه ی درمان نشد.
<b>مطالعات بالینی فاز دو</b> تاثیر سیناآمفولیش به تنهایی در درمان سالک نوع روستایی با عامل لیشمانیا ماژور	۲۲	دو بار در روز (موضعی)	۴۶	۴ هفته	۱۸ نفر از ۱۹ بیماری که مطالعه را کامل کرده بودند (با تعداد ۳۶ ضایعه) کاملاً بهبود یافتند. (۹۵% اثربخشی)
<b>مطالعات بالینی فاز دو</b> تاثیر سیناآمفولیش (موضعی) در ترکیب با گلوکانتیم (تزریق داخل ضایعه ای) در درمان سالک نوع روستایی با عامل لیشمانیا ماژور	۱۴	دو بار در روز (موضعی)	۸۶	۴ هفته	۱۱ نفر از ۱۲ بیمار با تعداد ۷۰ ضایعه کاملاً بهبود یافتند. (۹۲% اثربخشی در درمان توأم)
<b>مطالعات بالینی فاز دو</b> مطالعات بی خطری / بی ضرری سیناآمفولیش	۳۶		-	۴ هفته	بیماران هیچگونه عارضه ای نظیر خارش، سوزش، التهاب و درد گزارش نکردند بجز در ۱ مورد که سوزش گزارش شد ولی این عارضه غیر قابل تحمل و مانع ادامه ی درمان نبود.
<b>مطالعات بالینی فاز سه</b> تاثیر سیناآمفولیش در ترکیب با گلوکانتیم (تزریق داخل ضایعه ای) در درمان سالک نوع شهری با عامل لیشمانیا تروپیکا	۱۳۰	یک مرتبه در هفته و دو بار در روز	حداکثر ۷ زخم در هر شخص	۴ هفته	<b>ارزیابی میزان اثربخشی مداخله،</b> وضعیت ضایعه بیماران در روز ۹۰ (ویزیت ۱۰): از تعداد ۴۹ بیماری که درمان ترکیبی را دریافت کرده بودند، تعداد ۴۲ بیمار بهبود یافتند (۸۵/۷% اثربخشی) و تنها ۷ بیمار بهبود نیافتند (۱۴/۳%). و از میان ۵۵ بیمار ارزیابی شده در گروه بیمارانی که تنها تزریق داخل ضایعه ای گلوکانتیم همراه با پلاسبو دریافت کرده بودند، ۳۳ بیمار بهبودی داشته اند (۶۰% اثربخشی) و ۲۲ بیمار (۴۰%) بهبودی نداشته اند. <b>ارزیابی عود</b> وضعیت بیماران در روز ۱۸۰ (ویزیت ۱): در گروه مداخله که درمان ترکیبی را دریافت کرده بودند هیچ مورد عودی در ۴۲ بیمار بهبود یافته مشاهده نشد (۷/۸۵% اثربخشی) در صورتیکه در گروه بیمارانی که تنها تزریق داخل ضایعه ای گلوکانتیم همراه با پلاسبو دریافت کرده بودند، در ۴ بیمار عود مشاهده گردید. (۵۲/۷% اثربخشی)
<b>مطالعات بالینی فاز سه</b> تاثیر سیناآمفولیش در ترکیب با گلوکانتیم (تزریق داخل ضایعه ای) در درمان سالک نوع شهری با عامل لیشمانیا تروپیکا (مطالعات بی خطری / بی ضرری)	۱۳۰	یک مرتبه در هفته و دو بار در روز	حداکثر ۷ زخم در هر شخص	۴ هفته	عوارض مشاهده شده مربوط به استفاده از گلوکانتیم بود که شامل عارضه درد ناشی از تزریق داخل ضایعه ای و چند مورد آلرژی نسبت به گلوکانتیم بود. واکنش و عوارض مربوط به سیناآمفولیش موارد اندکی از تحریکات پوستی خفیف و قابل تحمل برای بیماران بود.

### تاثیر "سیناآمفولیش" در مونوترایی سالک نوع روستایی با عامل لیشمانیا ماژور



نمودار فوق نشان دهنده ی تاثیر "سیناآمفولیش" موضعی به صورت مونوترایی در درمان سالک می باشد. تعداد ۱۸ از ۱۹ بیماری (۹۴/۷%) که دوره ی درمان را کامل گذرانده بودند، بهبودی کامل یافتند.

### تاثیر "سیناآمفولیش" در درمان سالک نوع شهری با عامل لیشمانیا تروپیکا در روز ۹۰ درمان



نمودار فوق نشان دهنده ی نتایج ارزیابی میزان اثربخشی مداخله بر ضایعه ی بیماران در روز ۹۰ فاز ۳ مطالعه بالینی می باشد. از میان ۴۹ بیماری که تزریق داخل ضایعه ای گلوکانتیم همراه با درمان موضعی "سیناآمفولیش" دریافت کرده بودند، ۴۲ بیمار (۸۵/۷%) بهبودی یافتند و از میان ۵۵ بیماری که با تزریق داخل ضایعه ای گلوکانتیم به همراه پلاسبو تیمار شده بودند، ۳۳ بیمار (۶۰%) بهبودیافتند و ۲۲ بیمار (۴۰%) بهبود نیافتند.