



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **117092**

(13) **U**

(51) МПК

**A61K 35/763** (2015.01)

**A61K 31/13** (2006.01)

**A61P 31/22** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

(21) Номер заявки: **u 2017 00837**

(22) Дата подання заявки: **30.01.2017**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **12.06.2017**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **12.06.2017, Бюл.№ 11**

(72) Винахідник(и):

**Бабій Олена Валеріївна (UA),  
Редер Анатолій Семенович (UA),  
Ващенко Катерина Фролівна (UA),  
Мельник Людмила Дмитрівна (UA)**

(73) Власник(и):

**ТОВАРИСТВО З ДОДАТКОВОЮ  
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "ІНТЕРХІМ",  
вул. Люстдорфська дорога, 86, м. Одеса,  
65080 (UA)**

(74) Представник:

**Михайлова Тетяна Вікторівна, реєстр.  
№84**

**(54) ГЕЛЬ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ**

(57) Реферат:

Гель для лікування та профілактики герпесвірусної інфекції містить як діючу речовину низькомолекулярний індуктор інтерферону, пропіленгліколь, консервант. Як діючі речовини містить тилорон і ментол, додатково містить допоміжні речовини - похідні целюлози (гелеутворювач), солюбілізатор і емульгатор (за умови введення до складу лікарського засобу ментолу), воду очищену.

**UA 117092 U**



Корисна модель належить до медицини та хіміко-фармацевтичної промисловості, а саме до лікарських засобів у формі гелю, що містять у своєму складі індуктори інтерферону і може знайти застосування в дерматології, стоматології, гінекології, урології при лікуванні герпетичних уражень шкіри та слизових оболонок.

Вірусом простого герпесу інфіковано 65-90 % дорослого і дитячого населення планети. Герпетична інфекція - група захворювань, які викликані вірусами родини *Herpesviridae*. Вірус простого герпесу (ВПГ) 1 типу найчастіше викликає ураження шкіри та слизових оболонок обличчя, очей, ротової порожнини, а вірус простого герпесу 2 типу аногенітальної зони. У здорової людини реплікація вірусів знаходиться під контролем імунної системи, яка розпізнає циркулюючі в організмі біологічно сторонні агенти. Тому активність клінічних проявів герпетичної інфекції безпосередньо пов'язана із станом імунної системи. Оскільки ВПГ вбудовується в ДНК клітини хазяїна і спричиняє вироблення вірус-специфічних білків, які пригнічують Т-клітинний імунітет, функцію цитотоксичних лімфоцитів, макрофагів, природних кілерів, інактивація вірусної ДНК усередині клітин не відбувається. Це супроводжується персистенцією вірусу в організмі впродовж усього життя, що створює умови до здатності паразитувати в клітинах імунної системи, в результаті чого виникає імунodefіцитний стан. Тому у людей, інфікованих герпесом 1 та 2 типів, завжди виявляють ті чи інші прояви імунodefіциту, на фоні якого розвиваються різноманітні захворювання ВІЛ-інфекція, ревматоїдний артрит, захворювання шлунково-кишкового тракту та інші.

Лікування загострення герпетичної інфекції, крім системних препаратів, обов'язково включає місцеве застосування противірусних засобів у формі мазей, кремів та гелів. Зовнішнє призначення їх при герпесі шкіри та слизових оболонок необхідне для зменшення клінічних проявів, прискорення епітелізації та скорочення часу видалення вірусу з місця ураження. Асортимент вітчизняних препаратів для зовнішнього лікування герпетичної інфекції досить обмежений, клінічна ефективність багатьох з цих засобів недостатня, що зумовлює актуальність поставленого завдання з пошуку нових, більш ефективних противірусних засобів для місцевого застосування.

Найближчим до рішення, яке заявляється, є лінімент "Циклоферон", який містить в 1 мл акридоноцтову кислоту - 50 мг як низькомолекулярний індуктор інтерферону і допоміжні речовини: меглюмін, бензалконію хлорид, 1,2-пропіленгліколь. Препарат належить до групи імуномодуляторів, індукторів інтерферону, має противірусну, імунокорегуючу та протизапальну активність (див. [www.drlz.kiev.ua](http://www.drlz.kiev.ua)). Препарат ефективний щодо вірусу герпесу, цитомегаловірусу, вірусу імунodefіциту людини, вірусу папіломи. Застосовується у дорослих у комплексній терапії при герпетичній інфекції шкіри та слизових оболонок, уретритах, неспецифічних вагінітах та вагінозах, хронічних пародонтитах. Відомий лінімент "Циклоферон" вибраний за прототип. Прототип та корисна модель, що заявляється, мають такі спільні ознаки:

- у своєму складі містять низькомолекулярний індуктор інтерферону;
- консервант
- пропіленгліколь.

Недоліком даного засобу є те, що м'які лікарські засоби у вигляді лініменту зручні для внутрішньо-уретрального введення, але незручні для зовнішнього застосування, тому що погано фіксуються на поверхні ураженої ділянки та швидко висихають. Крім того, акридоноцтова кислота світлочутлива речовина, тому нестійка при зберіганні та виготовленні готового лікарського засобу.

В основу корисної моделі поставлена задача одержати лікарський засіб пролонгованої дії з противірусною і імуномодельючою активністю, який завдяки оптимальному співвідношенню активних фармацевтичних інгредієнтів і допоміжних речовин забезпечить високу терапевтичну активність при місцевому лікуванні герпетичних уражень шкіри та слизових оболонок.

Поставлена задача вирішується тим, що лікарський засіб у формі гелю для лікування та профілактики герпесвірусної інфекції містить як діючу речовину низькомолекулярний індуктор інтерферону, пропіленгліколь, тилорон, ментол та додатково містить допоміжні речовини - гелеутворювач (похідні целюлози), консервант, зволожувач, солюбілізатор (за умови введення до складу лікарського засобу ментолу) і воду очищену, у наступному співвідношенні, мас. %:

тилорон	0,2-5,0
пропіленгліколь	5,0-25,0
консервант	0,1-1,0
гелеутворювач	0,5-6,0
ментол	0-2,0
солюбілізатор та емульгатор	0-15,0
вода очищена	решта.

Аміксин (тилорон, хімічна назва - дигідрохлорид 2,7-біс-[2-(діетиламіно)етокси]флуорен-9-ону) є низькомолекулярним синтетичним індуктором інтерферону, який стимулює в організмі синтез інтерферонів, що належать до типу альфа, бета і гамма. Механізм його противірусної дії пов'язаний з інгібуванням трансляції вірус-специфічних білків в інфікованих клітинах, в результаті чого пригнічується репродукція вірусів [1 режим доступу]. Ментол при нанесенні на слизові оболонки викликає подразнення нервових закінчень, що супроводжується відчуттям холоду, легкого печіння та поколювання, виявляє легку місцеву знеболюючу та протисвербіжну дію; має слабкі антисептичні властивості [див. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2 т. / М.Д.Машковский. - 14-е изд., перераб. и доп. - М.: Новая волна, 2000. - Т.І. - 540 с].

Запропоновані компоненти знаходяться у такому співвідношенні, яке забезпечує високу фармакологічну активність. Склад нового лікарського засобу у формі гелю для зовнішнього лікування герпетичної інфекції, що заявляється, визначений експериментальним шляхом.

Новим у корисній моделі, що заявляється є те, щогель для лікування та профілактики герпесвірусної інфекції містить наведені сполуки у наступному співвідношенні, мас. %:

тилорон	0,2-5,0
пропіленгліколь	5,0-25,0
консервант	0,1-1,0
гелеутворювач	0,5-6,0
ментол	0-2,0
солюбілізатор та емульгатор	0-15,0
вода очищена	решта.

Технологія гелю: з мірника у реактор, обладнаний рамною мішалкою відміряють необхідну кількість води очищеної та при температурі  $80 \pm 2$  °C розчиняють відважену кількість ніпазолу (консервант) при перемішуванні протягом  $15 \pm 2$  хв. до повного розчинення та утворення прозорого розчину. Після розчинення реактор охолоджують до  $65 \pm 2$  °C та завантажують відважену кількість ніпагіну (консервант), перемішують до повного його розчинення протягом  $20 \pm 2$  хв. Готовий розчин охолоджують до 20-25 °C, додають відважену кількість тилорону (аміксину), який розчиняють при перемішуванні протягом  $15 \pm 2$  хв.

Приготування розчину ментолу: в реактор з пропелерною мішалкою при температурі  $30 \pm 2$  °C завантажують пропіленгліколь та Твін 80 (солюбілізатор), перемішують до утворення однорідної маси протягом  $10 \pm 2$  хв. та розчиняють у ній відважений ментол при постійному перемішуванні до повного його розчинення.

У реактор за допомогою вакууму завантажують необхідну кількість відваженого пропіленгліколю та гідроксипропілцелюлози. Перемішують масу в реакторі за допомогою рамної мішалки до повного змочування поверхні гідроксипропілцелюлози протягом  $5 \pm 2$  хв. Розчини тилорону та консервантів за допомогою стислого повітря передають у реактор з гелеутворювачем. Перемішують масу в реакторі за допомогою рамної мішалки до отримання однорідної дисперсії полімеру протягом  $10 \pm 2$  хв. та залишають на 15 годин для набухання. Після чого отриману масу перемішують протягом 30 хв. під вакуумом до утворення однорідної, прозорої маси, забарвленої в насичений червоний колір. Потім при постійному перемішуванні під вакуумом до реактора з гелеподібною масою додають розчин ментолу; гомогенізацію проводять у реакторі з рамною мішалкою в режимі 40 об/хв. протягом 40 хв. при температурі 20-25 °C. Виготовлений гель відповідає вимогам АНД: гель червоного кольору, з характерним запахом ментолу, без ознак фізичної нестабільності (без коалесценції, без агрегації частинок, розшарування), однорідної консистенції, вільно видавлюється із туби.

Корисна модель пояснюється прикладами конкретного виконання.

Приклад 1. Гелеву композицію з тилороном та ментолом для зовнішнього лікування герпесвірусної інфекції в стоматологічній практиці, готують як вказано вище, за співвідношенням інгредієнтів, мас. %:

тилорон	2,0
пропіленгліколь	20,0
ніпагін	0,08
ніпазол	0,02
гідроксипропілцелюлоза	2,0
ментол	0,5
твін-80	2,0
вода очищена	решта.

Приклад 2. Гелева композиція з тилороном, готують як вказано вище, за співвідношенням інгредієнтів, мас. %:

тилорон	2,0
---------	-----

пропіленгліколь	20,0
ніпагін	0,08
ніпазол	0,02
гідроксипропілцелюлоза	2,0
вода очищена	решта.

Противірусну активність гелю з тилороном було досліджено на моделі клітин Л929-BBC та на моделі клітин MDBK вірусу простого герпесу I типу по профілактичній схемі (за 24 години до інфікування клітин). Дослідження показало, що гель з тилороном забезпечує ефективний захист моношару клітин від розвитку вірус-індукованої деструкції. Хіміко-терапевтичний індекс становив 8. За умов лікувальної схеми (через 1,5 години після інфікування вірусом) хіміко-терапевтичний індекс становив 16, що свідчить про ефективність гелю з тилороном в даній лікарській формі.

Наведені суттєві ознаки дозволяють отримати новий засіб пролонгованої дії з широким спектром терапевтичного застосування, що має біоспорідненість через подібність будови гідрогелю зі структурою тканин людини, більшу в'язкість, який легко наноситься, рівномірно розподіляється та краще фіксуються на шкірі та слизових оболонках, довший час може знаходитися в ротовій порожнині (ротова порожнина постійно зволожується слиною), має більшу біодоступність в порівнянні з раніше описаною композицією.

Запропонований гель, завдяки введенню до складу тилорону (аміксіну) та в разі необхідності ментолу, забезпечує противірусну та імуномодельючу дію, зменшує біль та свербіж в місцях ураження, що дає можливість покращити ефективність і скоротити терміни лікування проявів герпетичної інфекції на слизових оболонках та шкірі в продромальний період, під час еритематозної фази та під час герпетичного ураження слизової оболонки рота, язика, уретри.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Гель для лікування та профілактики герпесвірусної інфекції, що містить як діючу речовину низькомолекулярний індуктор інтерферону, пропіленгліколь, консервант, який **відрізняється** тим, що як діючі речовини містить тилорон і ментол, додатково містить допоміжні речовини - похідні целюлози (гелеутворювач), солюбілізатор і емульгатор (за умови введення до складу лікарського засобу ментолу), воду очищену, у наступному співвідношенні, мас. %:

тилорон	0,2-5,0
пропіленгліколь	5,0-25,0
консервант	0,1-1,0
гелеутворювач	0,5-6,0
ментол	0,0-2,0
солюбілізатор та емульгатор	0-15,0
вода очищена	решта.

---

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

---

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601