



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **117489**

(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 00813**

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

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **26.06.2017**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **26.06.2017, Бюл.№ 12**

(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) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ У ФОРМІ МАЗІ З АНТИВІРУСНОЮ ТА ІМУНОМОДЕЛЮЮЧОЮ ДІЄЮ

(57) Реферат:

Фармацевтична композиція у формі мазі з антивірусною та імуномодельюючою дією містить тилорон. До складу діючих речовин також входить ментол. Додатково містить допоміжні речовини - розчинник, солюбілізатор і емульгатор (за умови введення до складу лікарського засобу ментолу) та гідрофільну осмотично активну мазеву основу.

UA 117489 U

Корисна модель належить до галузі медицини та фармації, а саме до лікарських засобів у формі мазі, що містить низькомолекулярний індуктор інтерферону і може використовуватися для лікування і профілактики герпетичної інфекції. За літературними даними від 90 % до 100 % населення земної кулі є серопозитивним на вірус простого герпесу (ВПГ) [див. Okonko, I. O., 5
Cookey, T. 1. (2015). Seropositivity and determinants of immunoglobulin-G (IgG) antibodies against Herpes simplex virus (HSV) types-1 and-2 in pregnant women in Port Harcourt, Nigeria. African Health Sciences, 15 (3), 737-747].

Захворюваність на герпес в Україні сягає 120-200 осіб на 10 тисяч населення, а в країнах СНД щорічний приріст хворих із герпетичною інфекцією (П) становить майже 20 мільйонів осіб 10
на рік. У США більше 70-90 % дорослого населення мають антитіла до ВПГ-1 та приблизно 22 % до ВПГ-2 [див. Amy Clewell, Matt Barnes, John R. Endres, Mansoor Ahmed, Daljit K. S. Ghambeer. (2012). Efficacy and tolerability assessment of a topical formulation containing copper sulfate and Hypericum perforatum in patients with herpes skin lesions: a comparative, randomized controlled trial. Journal of Drugs in Dermatology, 2 (2), 209-215]. На сьогоднішній день вивчено два 15
механізми затримки репродукції вірусів герпесу - неспецифічний (здійснюється за допомогою інтерферонів (ІНФ) і специфічний (імунний) системний захист [див. Сучасні принципи діагностики та лікування герпетичної інфекції у дітей /1.1. Редько, Л.С. Овчаренко, О.П. Брант, и др. // Современная педиатрия. - 2009. - № 5(27). - С. 18-20]. Результати біологічних досліджень механізмів реплікації ВПГ, а також взаємодії вірусів герпесу з чутливими клітинами дозволили 20
створити ряд хіміотерапевтичних засобів, що мають протигерпетичну активність. Під час лікування П застосовують ациклічні нуклеозиди (ацикловір, валацикловір і фамцикловір), інтерферони та індуктори інтерферогенезу. В клінічній практиці ацикловір має репутацію безпечного засобу, але його низька біодоступність (20 %) та комплаєнтність стали причиною розробки препаратів II покоління - валацикловіру та фамцикловіру [див. Генитальный герпес: 25
современные проблемы и пути их решения / В. А. Аковбян, С. А. Масюкова, Е. В. Владимирова, и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2003. - №1, Том 5. - С.4-18], до яких також відмічається ріст резистентності збудника, та високі показники рецидивування [див. Ruzena Stranska, Rob Schuurman, Elske Nienhuis, Irma W. Goedegebuure, Merjo Polman, Jan F. Weel, Pauline M. Wertheim-Van Dillen, Ron J.M. Berkhout, Anton M. van Loon. (January 2005). Survey of acyclovir-resistant herpes simplex virus in the Netherlands: prevalence and 30
characterization. Journal of Clinical Virology, 32 (1), 7-18]. Утворення інтерферонів (ІНФ) є вродженою реакцією організму на проникнення вірусів. ІНФ (насамперед а і Р) пригнічують внутрішньоклітинне розмноження вірусів відразу ж після надходження їх до організму людини, за допомогою природних кілерів видаляють інфікований матеріал, оточують незаражені клітини і тим самим захищають їх від вірусної інвазії. Але для попередження розвитку інфекційного захворювання концентрації ІНФ, що виробляються за звичайних умов, недостатньо, тому 35
однією із перспективних груп противірусних препаратів є індуктори інтерферону. До цієї групи лікарських засобів (ЛЗ) належить аміксин (міжнародна назва - тилорон, хімічна назва - дигідрохлорид 2,7-біс-[2-(діетиламіно)етокси]флуорен-9-он), який характеризується широким спектром противірусної активності, що стимулює синтез ІНФ в організмі людини [див. 40
Интерферониндуцирующая активность амиксина и его влияние на интерфероновый статус / С.С. Григорян, А. М. Иванова, Ш. Х. Ходжаев, и др. // Вопр. вирусологии. - 1990. - № 35 (1). - С. 61-64].

Тилорон широко застосовують для лікування вірусних захворювань, зокрема герпетичної інфекції. Механізм його противірусної дії пов'язаний з інгібуванням трансляції вірус-специфічних білків в інфікованих клітинах, унаслідок чого пригнічується репродукція вірусів [див. 45
Интерферониндуцирующая активность амиксина и его влияние на интерфероновый статус / С.С. Григорян, А. М. Иванова, Ш. Х. Ходжаев, и др. // Вопр. вирусологии. - 1990. - № 35 (1). - С. 61-64].

Найближчим до рішення, яке заявляється, є таблетки, вкриті оболонкою "АМІКСИН® 1С" (хімічна назва: дигідрохлорид 2,7-біс-[2-(діетиламіно)етокси]флуорен-9-он): 1 таблетка містить аміксину 0,06 г або 0,125 г, як низькомолекулярний індуктор інтерферону, і допоміжні речовини: кальцію дигідрофосфат, гідроксипропілметил целюлозу, мікрокристалічну целюлозу (МКЦ), 50
полівінілпіролідон, натрію кроскармелозу, крохмаль картопляний, поліетиленгліколь, тальк, аеросил, кальцію стеарат, кандурин, титану діоксид, барвники [12]. Препарат ефективний проти широкого кола вірусних інфекцій, у тому числі проти вірусів грипу, інших гострих респіраторних вірусних інфекцій, гепато- і герпесвірусів. Механізм антивірусної дії пов'язаний з інгібуванням трансляції вірус-специфічних білків в інфікованих клітинах, унаслідок чого пригнічується 55
репродукція вірусів.

Застосовується у дорослих для лікування вірусних гепатитів А, В, С, герпетичної інфекції, цитомегаловірусної інфекції, у складі комплексної терапії інфекційно-алергічних і вірусних енцефаломієлітів (розсіяний склероз, лейкоенцефаліти, увеоенцефаліти та ін.), у складі комплексної терапії уrogenітального та респіраторного хламідіозу, для лікування і профілактики грипу та інших гострих респіраторних вірусних інфекцій.

На фармацевтичному ринку України тилорон (аміксин) представлений лише у вигляді таблетованої форми [див. Интерферониндуцирующая активность амиксина и его влияние на интерфероновый статус / С.С. Григорян, А. М. Иванова, Ш. Х. Ходжаев, и др. // Вопр. вирусологии. - 1990. - № 35 (1). - С. 61-64].

Найближчий аналог та корисна модель, що заявляється, мають таку спільну ознаку - у своєму складі містять низькомолекулярний індуктор інтерферону - тилорон.

Недоліком даного лікарського засобу є повільна фармакологічна дія, яка пов'язана з попереднім розпаданням таблетки, і тільки після цього розчиненням та всмоктуванням діючих речовин, крім того до складу таблеток входять допоміжні речовини, які можуть викликати побічні дії (наприклад, тальк викликає подразнення слизової оболонки шлунка). Таблетовану форму неможливо призначати дітям та дорослим з порушеною функцією ковтання.

При герпетичному ураженні шкіри та слизових оболонок для зменшення набряку, ексудації, болю та свербіння, прискорення загоювання ерозій потрібна місцева терапія противірусними лікарськими засобами (ЛЗ).

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити лікарський засіб місцевої дії з противірусною і імуномодельюючою активністю для лікування та профілактики герпетичної інфекції, який завдяки оптимальному співвідношенню активних фармацевтичних інгредієнтів і допоміжних речовин забезпечить високу терапевтичну активність при зовнішньому лікуванні герпетичних уражень шкіри та слизових оболонок, не викликає сенсibilізації організму при тривалому використанні.

Поставлена задача вирішується тим, що лікарський засіб у формі мазі з антивірусною та імуномодельюючою дією, який містить тилорон, ментол, допоміжні речовини - розчинник, солюбілізатор і емульгатор (за умови введення до складу лікарського засобу ментолу) та гідрофільну осмотично активну мазеву основу, у наступному співвідношенні, мас. %:

тилорон	0,2-5,0
пропіленгліколь	5,0-25,0
ментол	0-2,0
солюбілізатор та емульгатор	0-15,0
мазева основа	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 [7 режим доступу].

Ментол при нанесенні на шкіру 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. 1. - 540 с.).

Пропіленгліколь - двоатомний спирт аліфатичного ряду, що використовується у фармації як допоміжна речовина: розчинник багатьох нерозчинних у воді активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ); запобігає висиханню водної фази в мазях, гелях, кремах; пом'якшує консистенцію полімерних плівок, сприяє всмоктуванню багатьох АФІ, проявляє осмотичну активність та посилює дію антимікробних консервантів.

Новим у корисній моделі, що заявляється, є те, що лікарський засіб у формі мазі з антивірусною та імуномодельюючою дією має такі компоненти, у наступному співвідношенні, мас. %:

тилорон	0,2-5,0
пропіленгліколь	5,0-25,0
ментол	0-2,0
солюбілізатор та емульгатор	0-15,0
мазева основа	решта.

Мазева основа представлена сплавом поліетиленоксидів (макрогелів) з різною молекулярною масою. Поліетиленгліколева основа - нейтральна, нетоксична, при тривалому застосуванні не мацерує шкіру, легко вивільняє лікарські речовини, не є середовищем для

розвитку мікроорганізмів. Крім цього має здатність розчиняти гідрофільні та гідрофобні лікарські речовини; слабку бактерицидну дію, обумовлену наявністю в молекулі первинних гідроксильних груп; осмотичну активність, що сприяє абсорбції ексудату.

Діапазон ефективних концентрацій активних фармацевтичних інгредієнтів та співвідношення допоміжних речовин, які забезпечують високу фармакологічну активність, були вибрані експериментальним шляхом.

Запропоновану мазь виготовляють за технологією, що враховує фізико-хімічні властивості інгредієнтів і включає 3 етапи.

1 етап - приготування основи. Відважують низькомолекулярний та високомолекулярний поліетиленоксиди (макроголи) в певних співвідношеннях і сплавляють до утворення однорідної маси.

2 етап - приготування розчину тилорону та введення в мазеву основу. Відважують пропіленгліколь та розчиняють відважений тилорон. При перемішуванні отриманий розчин додають до мазевої основи.

3 етап - приготування розчину ментолу та введення до мазевої основи. Змішують частину пропіленгліколю з Твін 80 (солубілізатор) до утворення однорідної маси та розчиняють у ній відважений ментол. Одержаний розчин додають до мазі з тилороном.

Виготовлена мазь відповідає вимогам аналітичної нормативної документації: мазь оранжевого 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. Мазеву композицію з тилороном та ментолом для зовнішнього лікування герпесвірусної інфекції (herpes simplex) готують як вказано вище, за співвідношенням інгредієнтів, мас. %:

тилорон	2,0
пропіленгліколь	20,0
ментол	0,5
твін-80	2,0
ПЕО-400 та ПЕО-4000	до 100,0.

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

тилорон	2,0
пропіленгліколь	20,0
ПЕО-400 та ПЕО-4000	до 100,0.

Противірусну активність мазі 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 мазь 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 мазі з тилороном в даній лікарській формі.

Наведені істотні ознаки дозволяють отримати нову фармацевтичну композицію у формі мазі з широким спектром терапевтичного застосування, яка мінімізує лікарське навантаження на організм пацієнта за рахунок використання мікродоз активних фармацевтичних інгредієнтів в ураженій ділянці, зводячи до мінімуму можливість розвитку побічних ефектів, алергічних реакцій, подразнення і больових відчуттів, проста у використанні та має відносно просту технологію та мінімальну кількість допоміжних речовин в порівнянні з раніше описаним лікарським засобом.

Запропонована мазь, завдяки введенню до складу тилорону (аміксину) та в разі необхідності ментолу, забезпечує противірусну та імуномодельюючу дію, зменшує біль та свербіж в місцях ураження, що дає можливість покращити ефективність і скоротити терміни лікування проявів герметичної інфекції.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Фармацевтична композиція у формі мазі з антивірусною та імуномодельюючою дією, що містить тилорон, яка **відрізняється** тим, що до складу діючих речовин входить ментол, додатково містить допоміжні речовини - розчинник, солубілізатор і емульгатор (за умови введення до

складу лікарського засобу ментолу) та гідрофільну осмотично активну мазеву основу, у наступному співвідношенні, мас. %:

тилорон	0,2-5,0
пропіленгліколь	5-25
ментол	0-2,0
солубілізатор та емульгатор	0-15,0
мазева основа	решта.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

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

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