



УКРАЇНА

(19) UA (11) 18180 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 9/02

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СКЛАД РЕКТАЛЬНИХ СВИЧОК

1

2

(21) u200609191

(22) 21.08.2006

(24) 16.10.2006

(46) 16.10.2006, Бюл. №10, 2006р.

(72) Малиновская Валентина Васильевна, RU

(73) Малиновская Валентина Васильевна, RU

(57) Склад ректальних свічок, що містить речовину з групи інтерферону і наповнювач, який **відрізняється** тим, що додатково містить вітаміни α -токоферол і С, а як речовину з групи інтерфе-

ронів використовують інтерферон генно-інженерний рекомбінантний альфа-2 при наступному співвідношенні компонентів:

| | |
|-----------------------------|----------------|
| інтерферон генно-інженерний | |
| рекомбінантний альфа-2 | 250-500тис. МО |
| α -токоферол | 0,25-0,3г |
| вітамін С | 0,015-0,025г |
| наповнювач | 1,0-1,5г. |

Корисна модель належить до медицини і фармацевтичної промисловості і може бути використана для лікування різних захворювань у дітей, при яких ефективні препарати інтерферону (вірусний гепатит, ОРВІ, ревматоїдний артрит, менінгіти).

Для клінічних цілей випускається декілька лікарських форм α -інтерферону: інтранадальний (нативний і концентрований - 100МЕ в ампулі), інгаляційний (10000МЕ в ампулі); інтерференова мазь (1000МЕ на 1г основи), свічки з інтерфероном (100000МЕ) - прототип, а також інтерферон для ін'єкцій П (10000МЕ в ампулі), для методики електрофорезу курсова доза до 50000МЕ [Вопросы вирусологии. М: 1986, №1, с.83-84].

Вводять інтерферон у склоподібне тіло, бульбарно, під кон'юнктиву, внутрішню кістково тощо. Попередніми дослідженнями показано, що найкращим є ректальний шлях введення препарату, який дає можливість уникнути ускладнень і отримати високі концентрації препарату в крові. Ректальне введення через катетер інтерферону в дозі 10000ЕД на 1кг ваги дитини дає високий титр препарату в крові (1:8) вже через 30хв. Проте, оскільки α -інтерферон є препаратом, який отримують з донорської крові, і можливо зараження СПІДОМ через препарат, використання його в даний час обмежено. Широке розповсюдження отримав рекомбінантний альфа-2-інтерферон (ІФН- α_2).

ІФН- α_2 використовується в комплексній терапії вірусного гепатиту, при менінгітах і менінгоенцефалітах, при ревматоїдному артриті тощо. Викори-

стовується він інтранадально та аерозольним методом у дозах 106МЕ/мл, 2 105МЕ/мл, 105МЕ/мл. Застосовують його також в/в і в/м. Проте, використання ІФН- α_2 при таких шляхах введення викликає пірогенну реакцію, головний біль, кров'яні виділення з носа.

В основу корисної моделі поставлено задачу створення складу ректальних свічок на основі ІФН- α_2 з ширшим спектром фармакологічної активності, посиленням імунomodulatory і протівірусним ефектом, із зменшенням побічних ефектів.

Поставлену задачу вирішують тим, що склад ректальних свічок, який містить речовину з групи інтерферону і наповнювач, згідно з корисною моделлю, додатково містить вітаміни α -токоферол і С, а як речовину з групи інтерферонів використовують інтерферон генно-інженерний рекомбінантний альфа-2 при наступному співвідношенні компонентів, г:

| | |
|-----------------------------|----------------|
| інтерферон генно-інженерний | |
| рекомбінантний альфа-2 | 250-500тис. МЕ |
| α -токоферол | 0,25-0,3 |
| вітамін С | 0,015-0,025 |
| наповнювач | 1,0-1,5. |

Вибір компонентів та їх кількісних значень дають можливість тільки в такому інтервалі отримати новий результат - зниження побічної дії, збільшення протівірусної та імунomodulatory активності.

Були проведені спеціальні дослідження, які показали, що при значеннях інгредієнтів складу ректальних свічок:

(19) UA (11) 18180 (13) U

ІФН- α_2 більше 500тис. МЕ
 α -токоферол більше 0,3г
 вітамін С більше 0,25г
 спостерігається прооксидантна дія, яка може викликати порушення проникності мембран клітин, руйнування гепатоцитів печінки і інші порушення.

При значеннях інгредієнтів складу:

ІФН- α_2 менше 250тис. МЕ
 α -токоферол менше 0,25г
 вітамін С менше 0,015г

виявлена недостатня антиоксидантна активність, що перешкоджає розвитку антивірусного стану в клітині.

При використуванні оптимальних значень протівірусна активність зростає в 14 разів у порівнянні з ректальними свічками, що містять інтерферон.

Для вивчення ефективності ректальних свічок, що мають склад, який заявляється, були проведені дослідження їх протівірусної активності. Вивчення протівірусної активності проводили з використанням вірусу простого герпесу II типу (ВПГ-2), що найчастіше викликає менінгіти і менінгоенцефаліти у новонароджених і дітей раннього віку.

Культуру диплоїдних клітин фібробластів людини штам М-19 вирощували в 96-ти лункових мікропанелях протягом 48год. до утворення моношару. Потім вносили ВПГ-2 в дозі 100ТЦД₅₀ на лунку і через годину - досліджували препарати ІФН- α_2 , вітаміни С і Е у різних концентраціях. У контролі цитотоксична дія вірусу досліджувалася без додавання препарату. Результати експериментів наведені в таблиці.

Таблиця

| Речовини, що досліджуються | | | | індекс ефективності комбінації препаратів |
|----------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|---|
| ІФН- α_2 , од/мл | вітамін Е, мкг/мл | вітамін С, мкг/мл | вітаміни Е+С, мкг/мл | |
| 25 | - | - | - | - |
| - | 5 (ефект не виражено) | - | - | - |
| - | - | 50 ефект не виражено) | - | - |
| - | - | - | 012-1,2 | 0,048 |
| 6,25 | 0,06 | - | - | 0,037 |
| 2,0 | 0,02 | 0,2 | - | 0,016 |

Початкові концентрації речовин: ІФН- α_2 - 1000ОД/мл; вітамін Е - 5мкг/мл (більш високі концентрації - токсична дія на клітини); вітамін С - 50мкг/мл (більш висока концентрація зумовлює токсичну дію на клітини).

З таблиці видно, що антивірусна дія ІФН- α_2 при поєднанні з вітаміном Е збільшується в 4 рази, а при використанні комбінації препаратів (вітаміни Е і С) - в 14,5 раз. Крім того, було виявлено, що таке поєднання препаратів виявляє оптимальну імуномодулювальну дію. Застосування одного ІФН- α_2 збільшує кількість і функціональну активність Т-клітин, але пригноблює параметри В-клітинної ланки імунітету. Поєднане застосування ІФН- α_2 з антиоксидантами на фоні збереження дії на Т-клітинну ланку імунітету, нормалізує кількість і функціональну активність В-клітин. Крім того, спостерігається чіткий кореляційний взаємозв'язок між здібністю клітин до вироблення γ -інтерферону, що підсилюється при дії вказаного поєднання з кількістю Т-клітин.

У клінічній практиці доведено ефективність використання ректальних свічок із складом, що заявляється, при хронічному вірусному гепатиті В у дітей, хламідній інфекції, герпес-вірусній інфекції, менінгококової інфекції.

При лікуванні хронічного вірусного гепатиту В, клінічний ефект було досягнуто у 11 з 12 дітей. Клінічний ефект виявлявся перш за все в швидкому (протягом 3-7 днів) зменшенні інтоксикації і явищ гострої печінкової енцефалопатії, диспепсичних і геморагічних явищ, жовтяниці. Побічних ефектів при використанні ректальних свічок не відзначено.

Прикладі. Дитина І., вік 4,5 року. Знаходилася у відділенні з діагнозом - хронічний активний гепатит В, суперінфекція, дискінезія жовчовивідних шляхів, повторна анемія, вторинний імунодефіцит. Лікування преднізолоном - до 40мг/доб було неефективне.

Під час вступу стан важкий, виражена інтоксикація, гепатомінальний синдром, висока активність процесу (Ала Т 1250ммоль/с). Почато лікування ректальними свічками, що містять ІФН- α_2 α -токоферол і вітамін С при наступних співвідношеннях компонентів:

ІФН- α_2 250тис. МЕ
 α -токоферол 0,25г
 вітамін С 0,015г
 наповнювач 1,0г.

Стан хворого поліпшився. Після 10-денного введення свічок Ала Т знизилася до 600ммоль/с/л, стан і самопочуття дитини покращав. Це дало можливість відмовитися від преднізолонової терапії. Після 2-го курсу лікування інтоксикація зникла, зменшилися розміри і густина печінки і селезінки, активність трансамінз знизилася до 534ммоль/с/л. Дитина виписана в задовільному стані.

Приклад 2. Хвора Б., вік 10 днів, поступила у відділення реанімації новонароджених з діагнозом пневмонія хламідійної етіології. Гестаційний вік 36-37 тижнів. Оцінка по шкалі Апгар 7/8 балів, ознаки морфофункціональної незрілості - недоношеність. Вага 2200г. В мазках відокремлюваного з родових шляхів матері знайдено хламідійний антиген на 4+. В мазках з верхніх дихальних шляхів дитини і в крові виявлено хламідійний антиген на

4+3+відповідно. Стан важкий, дихальна недостатність до 4 балів по Сильверману, інфекційний токсикоз. На рентгенограмі значне здуття легеневої тканини, посилення судинного малюнка.

На фоні призначеної антибіотикотерапії відмічалася погіршення стану хворої. Хворій призначені ректальні свічки, що містять:

| | |
|-----------------|------------|
| ІФН- α_2 | 250тис. МЕ |
| вітамін Е | 0,25г |
| вітамін С | 0,015г. |

На 2-й день призначеної терапії токсикоз зменшився, з'явилося збільшення ваги, на 3-й день зник кашель, задишка, хрипи в легенях. На 20-й день життя на рентгенограмі дозвіл пневмонії, в мазках з верхніх дихальних шляхів і крові хламідійний антиген менше 1+.

Приклад 3. Хворий А, вік 19 днів, надійшов у реанімаційне відділення з діагнозом менінгоенцефаліт. Вага 3570г. Стан дитини був важкий. Відсутня свідомість, горизонтальний ністагм, клонічні судоми, погляд плаваючий, виражена окорухова симптоматика. В легенях хрипи. Ціаноз, акроціаноз, шкірні покриви сірого кольору. Годування здійснювалося через зонд. Температура 37,6°C. На фоні антибактеріальної, інфузійної і симптоматичної терапії на 2-й день перебування в стаціонарі настало погіршення стану. Почали введення ректальних свічок, що містять:

| | |
|---------------------|------------|
| ІФН- α_2 | 500тис. МЕ |
| α -токоферол | 0,3г |
| вітамін С | 0,025г. |

За 6год. після першого введення препарату стан дитини дещо покращав, зменшилася кількість судом. До кінця перших діб застосування препарату стан стабілізувався, судом немає, шкірні покриви порожевіли, хрипів в легенях не має. За 6 діб

від початку введення препарату стан дитини значно покращав. За 24 доби від початку застосування препарату хворий виписаний в задовільному стані.

Таким чином, проведені дослідження показали, що ректальні свічки, що містять ІФН- α_2 , вітамін Е і С, мають високу протівірусну активність, яка зростає в порівняльному аспекті з прототипом і оптимальною імуномодельюючою активністю, пов'язаною з ефективним підбором препаратів у складі композиції. В той же час використання як лікарської форми ректальних свічок дає можливість уникнути побічних реакцій, пов'язаних з парентеральним введенням (пірогенні реакції, головний біль, кров'яні виділення з носа). У всіх випадках використання ректальних свічок із зазначеним складом (близько 100 хворих з різними назологічними формами) не було відзначено побічних явищ. В той же час, у порівнянні з іншими шляхами введення даної комбінації інгредієнтів, наприклад орально і в/м тощо), ректальні свічки дають швидший, сильніший ефект, без побічних дій. Слід зазначити і зручність використання такої форми, особливо при важких станах у дітей.

Виготовлення ректальних свічок відбувається традиційним способом, згідно з яким виготовляють ректальні свічки по магістральних прописах. Масу свічки після викочування і пресування в спеціальних приладах розливають у форми з парафінового паперу, целофану або фольги, бережуть в прохолодному місці. Введення свічок здійснюється вручну.

Таким чином, корисна модель дає можливість ефективно використовувати нову лікарську форму препаратів на основі інтерферону в лікувальній педіатричній практиці.