



УКРАЇНА

(19) UA (11) 93098 (13) C2
(51) МПК (2011.01)
A61K 9/127
A61K 31/167
A61P 33/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЛІПОСОМАЛЬНИЙ АНТИГЕЛЬМІНТНИЙ ЗАСІБ НА ОСНОВІ ФЕНАСАЛУ

1

(21) a200902996
(22) 30.03.2009
(24) 10.01.2011
(46) 10.01.2011, Бюл.№ 1, 2011 р.
(72) ІВАНОВА НіНА МИКОЛАЇВНА, ЄВТУШЕНКО
ІННА ДМИТРІВНА, МАВРОВ ІВАН ІВАНОВИЧ
(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ДЕРМА-
ТОЛОГІЇ ТА ВЕНЕРОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ"
(56) RU 1 166 370 A1, 27.03.2000
RU 2 276 983 C2, 27.05.2006
RU 2 279 874 C1, 20.07.2006
RU 2 280 445 C2, 20.04.2006

2

SU 1 680 182 A1, 30.09.1991
GB 1 527 638 A, 04.10.1978
GB 2 213 722 A, 23.08.1989
(57) Антигельмінтний засіб, що містить діючу ре-
човину фенасал, який відрізняється тим, що дію-
чу речовину вводять до негативно заряджених
ліпосом, одержаних на основі полярних ліпідів
фосфатидилхоліну, фосфатидилетаноламіну, сфін-
гомієліну, сульфатцереброзидів, фосфатидилсе-
рину, цереброзидів, при співвідношенні фенасал :
ліпіди 1 : 9 - 1 : 11.

Винахід відноситься до області біології і меди-
цини, а саме паразитології, і може бути використа-
ним для лікування гіменолепідозу (стадія цистице-
ркоїдів).

У зв'язку з особливістю біології цестоди
Hymenolepis nana, личинки якої проникають у вор-
синки слизової оболонки кишечника, терапія
гіменолепідозу шляхом впливу тільки на цестод у
кишечнику часто є неефективною. У зв'язку з цим
необхідно шукати засоби, що впливають на тка-
нинну стадію цестод. Дотепер такі антигельмінтні
препарати відсутні.

Так, наприклад, відомий антигельмінтний засіб
фенасал, який при гіменолепідозі застосовують у
формі 2%-го крохмального клейстеру перорально
в дозі 200 мг/кг протягом 1 місяця з перервами в 2-
4 дня і повторним протицидивним курсом ліку-
вання через 1 місяць (В.Е. Поляков, І.А. Иванова,
Н.Р. Полякова Гименолепидозы // Педиатрия. -
2006. - № 3. - С. 81-86).

Даний антигельмінтний засіб є найбільш бли-
зьким до того, що заявляється, за технічною суттю
та результатом, який може бути досягнутим, тому
його обрано за прототип.

Недоліками препарату є його низька ефектив-
ність на стадії цистицеркоїдів і висока терапевтич-
на доза.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу винахо-
ду покладено задачу підвищення терапевтичної
ефективності антигельмінтного засобу.

Задачу, яку покладено в основу винаходу, ви-
рішують тим, що відомий антигельмінтний засіб,
що включає діючу речовину фенасал, згідно з ви-
находом, діючу речовину вводять до негативно
заряджених ліпосом, одержаних на основі поляр-
них ліпідів фосфатидилхоліну, фосфатидилетано-
ламіну, сфінгомієліну, сульфатцереброзидів, фо-
сфатидилсерину, цереброзидів при співвідношенні
фенасал:ліпіди 1:9-1:11.

Технічний ефект винаходу, а саме підвищення
терапевтичної ефективності фенасалу, полягає в
тому, що антигельмінтний засіб у ліпосомальній
формі в дозі 25 мг/кг при одноразовому перораль-
ному введенні має 96,85% антигельмінтну актив-
ність і 100% антигельмінтну активність при двора-
зовому введенні.

Антигельмінтний засіб, який заявляється,
складається із негативно заряджених ліпосом,
отриманих на основі полярних ліпідів (фосфати-
дилхолін, фосфатидилетаноламін, сфінгомієлін,
сульфатцереброзиди, фосфатидилсерин, цереб-
розиди) і фенасалу, при співвідношенні фена-
сал:ліпіди 1:9-1:11. Введення до складу ліпосома-
льного фенасалу негативно заряджених полярних
ліпідів дозволяє знизити в 8 разів терапевтичну
дозу і підвищити ефективність препарату, при його

(19) UA (11) 93098 (13) C2

однократному застосуванні. Розмір негативно заряджених ліпосом 180-200 нм.

Спосіб виконують наступним чином.

Для приготування антигельмінтного засобу, що заявляється, беруть 1 частину фенасалу, 9-11 частин суміші полярних ліпідів: фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін, сфінгомієлін, сульфатцереброзиди, фосфатидилсерин, цереброзиди. Розчиняють комплекс ліпідів і фенасалу в хлороформно-спиртовому розчині в співвідношенні 1:1. Упарюють розчинники під вакуумом. Суспендують у 0,9% розчині NaCl і озвучують 4 хвилини при 22кГц і охолодженні до прозорого опалесцентного розчину ліпосом з розміром часток 180-200 нм.

Ефективність засобу доведена експериментально.

У досліді використовували білих мишей-самців, лінії СВА С, масою 10-15 г. Дослідних тварин заражали інвазійними яйцями *Hymenolepis papae*, перорально, за допомогою металевого зонда, у дозі 100 яєць на тварину. Інвазійний матеріал одержували за методикою (Астафьев Б.А., Яроцкий Л.С., Лебедева М.Н. Экспериментальные модели паразитозов. - М.: Наука, 1989. - 278 с.).

Ліпосомальну форму фенасалу вводили індивідуально, перорально, однократно, на 5 день після зараження інвазійними яйцями *Hymenolepis papae*.

Ефективність досліджуваної лікарської форми визначали шляхом підрахунку цистицеркоїдів *Hymenolepis papae* у ворсинках тонкого відділу кишечнику за методом (Астафьев Б.А., Яроцкий Л.С., Лебедева М.Н. Экспериментальные модели

паразитозов. - М.: Наука, 1989. - 278 с.). За тваринами протягом 15 днів вели спостереження. До обробки і на 3, 5, 15 день після використання препарату проводили забій тварин.

Ефективність засобу ілюструють наступні приклади.

Приклад 1. У досліді використовували білих мишей-самців, лінії СВА С, масою 10-15 грам. Дослідних тварин заражали інвазійними яйцями *Hymenolepis papae*, перорально, за допомогою металевого зонда, у дозі 100 яєць на тварину. На 5 день після зараження вводили перорально ліпосомальну форму фенасалу (негативно заряджені ліпосоми, отримані на основі полярних ліпідів (фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін, сфінгомієлін, сульфатцереброзиди, фосфатидилсерин, цереброзиди)), при співвідношенні фенасал:ліпіди 1:9-1:11, з вмістом діючої речовини 200 мг/кг. 1-ій контрольній групі мишей у кількості 30 штук вводили перорально, однократно, на 5 день після зараження інвазійними яйцями *Hymenolepis papae* фенасал у формі 2 %-го крохмального клейстеру з вмістом діючої речовини 200 мг/кг. 2-ю контрольною групою мишей у кількості 30 штук служили неліковані тварини, заражені інвазійними яйцями *Hymenolepis papae*. 3-ій контрольній групі мишей у кількості 30 штук вводили перорально, однократно, на 5 день після зараження інвазійними яйцями *Hymenolepis papae* інтактні ліпосоми (ненавантажені) без фенасалу в обсязі 0,1 мл. Антигельмінтна ефективність засобів показана в таблиці 1 на 3-й, 5-й та 15-й день після їх введення.

Таблиця 1

№ з/п	Групи тварин	Кількість тварин	Засоби	Вміст фенасалу, мг/кг	Ефективність, % на 3 день	Ефективність, % на 5 день	Ефективність, % на 15 день
1	Основна	30	Співвідношення фенасал:ліпіди 1:9	200	91,89	90,00	91,99
2	Основна	30	Співвідношення фенасал:ліпіди 1:10	200	91,90	90,11	92,00
3	Основна	30	Співвідношення фенасал:ліпіди 1:11	200	91,91	90,15	92,09
4	1-й контроль	30	фенасал	200	22,30	24,59	22,38
5	2-й контроль	30			0	0	0
6	3-й контроль	30	Інтактні ліпосоми	0,1 мл	10,73	16,35	6,1

Приклад 2. Зараження тварин проводили так само, як у прикладі 1. На 5 день після зараження вводили перорально ліпосомальну форму фенасалу (фенасал:ліпіди 1:9-1:11) з вмістом діючої речовини 100 мг/кг. 1-ій контрольній групі мишей у кількості 30 штук вводили перорально, однократно, фенасал у 2% розчині крохмального клейс-

теру в дозі 100 мг/кг. 2-ю контрольною групою мишей у кількості 30 штук служили неліковані тварини, заражені інвазійними яйцями *Hymenolepis papae*. Антигельмінтна ефективність засобів показана в таблиці 2 на 3-й, 5-й та 15-й день після їх введення.

Таблиця 2

№ з/п	Групи тварин	Кількість тварин	Засоби	Вміст фенасалу, мг/кг	Ефективність, % на 3 день	Ефективність, % на 5 день	Ефективність, % на 15 день
1	Основна	30	Співвідношення фенасал:ліпіди 1:9	100	86,10	97,19	93,60
2	Основна	30	Співвідношення фенасал:ліпіди 1:10	100	86,12	87,20	93,80
3	Основна	30	Співвідношення фенасал:ліпіди 1:11	100	86,14	87,29	93,90
4	1-й контроль	30	фенасал	100	0	0	0
5	2-й контроль	30			0	0	0

Приклад 3. Зараження тварин проводили так само, як у прикладі 1. На 5 день після зараження вводили перорально ліпосомальну форму фенасалу при співвідношенні фенасал:ліпіди 1:9-1:11, з вмістом діючої речовини 50 мг/кг. 1-й контрольній групі мишей у кількості 30 штук вводили перорально, однократно, на 5 день після зараження інвазійними яйцями *Hymenolepis nana*, фенасал у

2% розчині крохмального клейстеру в дозі 50мг/кг. 2-ю контрольною групою мишей у кількості 30 штук служили неліковані тварини, заражені інвазійними яйцями *Hymenolepis nana*. Антигельмінтна ефективність засобів показана в таблиці 3 на 3-й, 5-й та 15-й день після їх введення.

Таблиця 3

№ з/п	Групи тварин	Кількість тварин	Засоби	Вміст фенасалу, мг/кг	Ефективність, % на 3 день	Ефективність, % на 5 день	Ефективність, % на 15 день
1	Основна	30	Співвідношення фенасал:ліпіди 1:9	50	83,80	86,85	90,4
2	Основна	30	Співвідношення фенасал:ліпіди 1:10	50	83,81	86,87	90,42
3	Основна	30	Співвідношення фенасал:ліпіди 1:11	50	83,83	86,88	90,47
4	1-й контроль	30	фенасал	50	0	0	0
5	2-й контроль	30			0	0	0

Приклад 4. Зараження тварин проводили так само, як у прикладі 1. На 5 день після зараження вводили перорально ліпосомальну форму фенасалу при співвідношенні фенасал:ліпіди 1:9-1:11, з вмістом діючої речовини 25 мг/кг. 1-й контрольній групі мишей у кількості 30 штук вводили перорально, однократно, на 5 день після зараження інвазійними яйцями *Hymenolepis nana*, фенасал у

2% розчині крохмального клейстеру в дозі 25мг/кг. 2-ю контрольною групою мишей у кількості 30 штук служили неліковані тварини, заражені інвазійними яйцями *Hymenolepis nana*. Антигельмінтна ефективність засобів показана в таблиці 4 на 3-й, 5-й та 15-й день після їх введення.

Таблиця 4

№ з/п	Групи тварин	Кількість тварин	Засоби	Вміст фенасалу, мг/кг	Ефективність, % на 3 день	Ефективність, % на 5 день	Ефективність, % на 15 день
1	Основна	30	Співвідношення фенасал:ліпіди 1:9	25	90,00	91,30	96,81
2	Основна	30	Співвідношення фенасал:ліпіди 1:10	25	90,02	91,32	96,83
	Основна	30	Співвідношення фенасал:ліпіди 1:11	25	90,06	91,36	96,85
4	1-й контроль	30	фенасал	25	0	0	0
5	2-й контроль	30			0	0	0

Приклад 5. Зараження тварин проводили так само, як у прикладі 1. На 5 і 7 день після зараження вводили перорально ліпосомальну форму фенасалу при співвідношенні фенасал:ліпіди 1:9-1:11, з вмістом діючої речовини 25 мг/кг. 1-й контрольній групі мишей у кількості 30 штук вводили перорально, однократно, на 5 день після зараження інвазійними яйцями *Hymenolepis papae*,

фенасал у 2% розчині крохмального клейстеру в дозі 25 мг/кг. 2-ю контрольною групою мишей у кількості 30 штук служили неліковані тварини, заражені інвазійними яйцями *Hymenolepis papae*. Антигельмінтна ефективність засобів показана в таблиці 5 на 3-й, 5-й та 15-й день після їх введення.

Таблиця 5

№ з/п	Групи тварин	Кількість тварин	Засоби	Вміст фенасалу, мг/кг на 5-й та 7-й день	Ефективність, % на 3 день	Ефективність, % на 5 день	Ефективність, % на 15 день
1	Основна	30	Співвідношення фенасал:ліпіди 1:9	25	98,00	99,32	100
2	Основна	30	Співвідношення фенасал:ліпіди 1:10	25	98,01	99,33	100
3	Основна	30	Співвідношення фенасал:ліпіди 1:11	25	98,16	99,36	100
4	1-й контроль	30	фенасал	25	0	0	0
5	2-й контроль	30			0	0	0

Аналіз отриманих результатів показує, що одноразове застосування антигельмінтного засобу, що пропонується, проти цистицеркоїдів *Hymenolepis papae*, в дозі 25 мг/кг забезпечує високу антигельмінтну активність: 96,85%, 100%-а ефективність була отримана при дворазовому введенні ліпосомального фенасалу в тій же дозі 25 мг/кг.

Таким чином, ліпосомальний фенасал є високоефективним засобом, який навіть в дозі 25мг/кг при одно- і дворазовому введенні забезпечує 96,85-100% антигельмінтну ефективність. У порівнянні - фенасал у формі 2%-го крохмального клейстеру (прототип) забезпечує тільки в дозі

200 мг/кг 24,59%-ну антигельмінтну ефективність при одноразовому введенні і 26,8% при дворазовому введенні.

Крім підвищення ефективності, зниження дози в 8 разів і кратності введення препарату, показана його гарна переносимість. Клінічні спостереження протягом 15 днів після використання препарату показали, що антигельмінтик у ліпосомальній формі не мав негативного впливу на фізіологічний стан тварин. Фенасал, включений у ліпосому, діє на личинкову стадію гіменолепісів, а його терапевтична ефективність залишається високою, навіть якщо лікувальна доза зменшена у вісім разів.