



УКРАЇНА

(19) UA (11) 44335 (13) C2

(51) 7 A61K9/06, A61K31/522, A61P31/12

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІДвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) ПРОТИВІРУСНИЙ ЗАСІБ "ГЕРПЕВІР" ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ

1

2

(21) 98042023

(22) 22 04 1998

(24) 15 02 2002

(46) 15 02 2002, Бюл. № 2, 2002 р.

(72) Ляпунов Микола Олександрович, Безугла  
Олена Петрівна, Скакун Нонна Миколаївна,  
Парфенова Світлана Володимирівна, Кутасевич  
Яніна Францівна, Маштакова Ірина Олександрівна,  
Георгієвський Віктор Петрович, Кузуб Григорій  
Макарович, Нікітіна Наталя Серпівна, Виноградов  
Вячеслав Васильович(73) Відкрите акціонерне товариство "Київмедпре-  
парат", Державний науковий центр лікарських за-  
собів(56) Маяковский М. Д. Лекарственные средства  
Т 2 – Харьков Торсинг, 1997 С 355-356(57) 1 Протівірусний засіб для місцевого застосу-  
вання, що містить ацикловір, пропіленгліколь, ви-  
сокомолекулярний блоксополімер окисів пропілену  
та етилену і суміш емульгаторів 1 та 2 роду, який  
**відрізняється** тим, що додатково містить поліети-  
леноксид-400, високомолекулярний блоксополімерокисів пропілену та етилену використовують як  
структурутворювач, а суміш емульгаторів 1 та 2  
роду - як стабілізатор при такому співвідношенні,  
компонентів, мас. %

Ацикловір 1,0-5,0

Високомолекулярний 10,0-17,5

блоксополімер окисів пропілену  
та етилену

Пропіленгліколь 5,0-76,5

Поліетиленоксид-400 0,5 - 76,0

Суміш емульгаторів 1 та 2 роду 0,5 - 8,0

2 Протівірусний засіб за п. 1, який **відрізняється**  
тим, що як емульгатор 1 роду використовують окси-  
етильовані первинні жирні спирти з числом атомів  
вуглецю від 16 до 21 або твін-80, або натрієві солі  
сульфоефірів спиртів синтетичних вищих жирних  
первинних фракцій C<sub>16</sub>-C<sub>20</sub>3 Протівірусний засіб за п. 1, який **відрізняється**  
тим, що як емульгатор 2 роду використовують  
спирти синтетичні вищі жирні первинні фракцій  
C<sub>16</sub>-C<sub>20</sub> або спирти синтетичні вищі жирні первинні  
фракцій C<sub>16</sub>-C<sub>21</sub>, або цетостеариловий спиртВинахід відноситься до хіміко-фармацевтичної  
промисловості, зокрема, до створення та виробни-  
цтва протівірусних лікарських засобів для місце-  
вого застосуванняВідомий лікарський засіб "Бонафтон" у форми  
мазі, який застосовують для лікування герпетично-  
го кератиту, вірусних захворювань шкіри, герпети-  
чного стоматиту, пінгвіту, герпесу статевих органів  
та інших вірусних захворювань шкіри та слизових  
оболонки (1)Відомий лікарський засіб "Флореналь" у форми  
мазі на вазеліновій основі, який застосовують для  
лікування вірусних захворювань очей, у тому числі  
при аденовірусному кон'юнктивіті, керато-кон'юнк-  
тивіті та кератиті, що їх спричинили вірус простого  
герпесу та Herpes Zoster (2)Відомий лікарський засіб "Рюдоксол" у форми  
мазі на вазеліновій основі, який застосовують при  
вірусних захворюваннях шкіри та слизових оболо-  
нок порожнини рота, при грибкових ураженнях шкі-  
ри та при вугровому висипу (3)Відомий лікарський засіб у формі мазі на вазе-  
ліновій основі, що містить як активну речовину ок-солін, який проявляє ефект при вірусних захворю-  
ваннях шкіри, очей, вірусних ринітах (4)Відомий лікарський засіб "Теоброфен" у форми  
мазі на вазеліновій основі, який застосовують при  
вірусних захворюваннях очей, а також при захво-  
рюваннях шкіри вірусної етіології (простий та реци-  
дивуючий герпес, оперізувальний герпес, черво-  
ний плескатий лишай та інші) (5)Найбільш близьким до заявляемого є лікарсь-  
кий засіб "Зовіракс", що містить ацикловір (5,0г) на  
емульсійній основі 2 роду (масло/вода), яка вклю-  
чає пропіленгліколь як пенетратор та ідротильний  
розчинник (40,0г), високомолекулярний блоксопо-  
лімер окисів пропілену та етилену - як стабілізатор  
(1,0г), суміш емульгаторів 1 та 2 роду - як структу-  
роутворювач (7,5г), білий вазелін (12,5г), рідкий  
парафін (5,0г) та воду очищену (до 100г). Препар-  
ат у формі крему застосовується для лікування  
широкого спектру інфекцій, що їх спричинили віру-  
си Herpes simplex та Herpes Zoster (6)До недоліків аналогів та прототипу слід віднес-  
ти

- недостатньо повне вивільнення активних ре-

(13) C2

(11) 44335

(19) UA

човин з мазевих основ, особливо з гідрофобних вазелінових або ланолін вазелінових,

- відсутність або недостатньо високий рівень penetрації противірусних речовин та проникнення їх усередину клітин, в яких локалізуються віруси,

- необхідність застосування високих концентрацій активної речовини, що дорого коштує (у прототипі),

- недостатньо широкий спектр специфічної активності, наприклад, відсутність протизапальної та осмотичної,

- наявність побічних негативних ефектів та протипоказань

В основу винаходу поставлено завдання створення противірусного лікарського засобу для місцевого застосування шляхом такого якісного та кількісного підбору компонентів, який би забезпечив комплексний вплив на уражені тканини, внаслідок чого досягається широкий спектр та високий рівень специфічної активності при зменшенні концентрації діючої речовини з одночасним зниженням та виключенням побічних ефектів

Поставлене завдання вирішується тим, що противірусний лікарський засіб для місцевого застосування, що містить ацикловір, пропіленгліколь, високомолекулярний блоксополімер окисів пропілену та етилену і суміш емульгаторів 1 та 2 роду, відповідно з винаходом додатково містить поліетиленоксид-400, високомолекулярний блоксополімер окисів пропілену та етилену використовують як структуроутворювач, а суміш емульгаторів 1 та 2 роду - як стабілізатор при такому співвідношенні компонентів, мас %

Ацикловір	1,0 - 5,0
*Високомолекулярний блоксополімер	10,0 - 17,5
окисів пропілену та етилену	
Пропіленгліколь	5,0 - 76,5
Поліетиленоксид-400	76,0 - 0,5
Суміш емульгаторів 1 та 2 роду	8,0 - 0,5

Причому, як емульгатор 1 роду використовують оксидетильовані первинні жирні спирти з числом атомів вуглецю від 16 до 21 або твін-80, або натрієві солі сульфоефірів спиртів синтетичних вищих жирних первинних фракцій  $C_{16} - C_{20}$  (\*\*), а як емульгатор 2 роду використовують спирти синтетичні вищі жирні первинні фракцій  $C_{16} - C_{20}$  або спирти синтетичні вищі жирні первинні фракцій  $C_{16} - C_{21}$  (\*\*\*), або цетостеариловий спирт

Технічний результат, якого досягають при здійсненні винаходу, полягає у розширенні спектру та підвищенні рівня специфічної активності при зменшенні концентрації активної речовини, що дорого коштує, з одночасним зниженням та виключенням побічних ефектів

Заявляємий засіб, що містить як активну речовину ацикловір, виявляє противірусну активність відносно вірусу простого герпесу (\* - Далі Блоксополімер \*\* - Далі Спирти СВЖ фракцій  $C_{16} - C_{20}$  \*\*\* - Далі Спирти СВЖ фракцій  $C_{16} - C_{21}$ ) типу 1 та 2, оперізуючого лише вірусу Епштейна-Барра та цитомегаловірусу, а також протизапальну та гіперосмолярну активність

Наводимо конкретні приклади здійснення ви-

находу

Приклад 1 В реакторі змішують порошок ацикловіру з поліетиленоксидом-400, а потім з пропіленгліколем. Отриману суміш нагрівають, після чого диспергують до одержання суспензії. В цю суспензію вводять блоксополімер та суміш, що складається із спиртів СВЖ фракцій  $C_{16} - C_{21}$  (емульгатор 2 роду) та твіну-80 (емульгатор 1 роду), і перемішують при нагріванні до повного розплавлення і розчинення компонентів. Одержану мазь охолоджують при перемішуванні і розфасовують в ємності

Заявляємий засіб має таке співвідношення компонентів, мас %

Ацикловір	1,0
Блоксополімер	10,0
Пропіленгліколь	5,0
Поліетиленоксид-400	76,0
Суміш спиртів СВЖ $C_{16} - C_{21}$ та твіну-80	8,0

Приклад 2 В реакторі змішують порошок ацикловіру з поліетиленоксидом-400, а потім з пропіленгліколем. Отриману суміш нагрівають, після чого диспергують до одержання суспензії. В цю суспензію вводять блоксополімер та суміш, що складається із цетостеарилового спирту (емульгатор 2 роду) та натрію стеарилсульфату з натрію лаурилсульфатом (емульгатор 1 роду), і перемішують при нагріванні до повного розплавлення і розчинення компонентів. Одержану мазь охолоджують при перемішуванні і розфасовують в ємності

Заявляємий засіб має таке співвідношення компонентів, мас %

Ацикловір	5,0
Блоксополімер	17,5
Пропіленгліколь	7*6,5
Поліетиленоксид-400	0,5
Суміш цетостеарилового спирту та натрію стеарилсульфату з натрію лаурилсульфатом (Ланетте SX)	0,5

Приклад 3 В реакторі змішують порошок ацикловіру з поліетиленоксидом-400, а потім з пропіленгліколем. Отриману суміш нагрівають, після чого диспергують до одержання суспензії. В цю суспензію вводять блоксополімер та суміш, що складається із спиртів СВЖ фракцій  $C_{16} - C_{20}$  (емульгатор 2 роду) та натрієвих солей сульфоефірів цих спиртів (емульгатор 1 роду), і перемішують при нагріванні до повного розплавлення і розчинення компонентів. Одержану мазь охолоджують при перемішуванні і розфасовують в ємності

Заявляємий засіб має таке співвідношення компонентів, мас %

Ацикловір	2,5
Блоксополімер	15,0
Пропіленгліколь	74,5
Поліетиленоксид-400	5,0
Суміш спиртів СВЖ фракцій $C_{16} - C_{20}$ та натрієвих солей сульфоефірів цих спиртів	3,0

Якісний та кількісний склад заявляемого засобу цілком вирішує поставлене у винаході завдання по створенню високоефективного препарату для лікування захворювань, що спричиняють віруси герпесу

Основна діюча речовина заявляемого засобу - ацикловір, є ациклическим аналогом пуринового нуклеозиду дезоксигуанідину - нормального компоненту ДНК. Препарати на основі ацикловіру посідають особливе місце в ряду препаратів, що ефективні по відношенню до вірусів Herpes simplex типів 1 та 2, а також вірусу Herpes Zoster. Після проникнення в клітину, уражену вірусом, ацикловір зазнає процесу фосфорилування з отриманням ацикловіру трифосфату, який виступає у ролі інгібітору та субстрату вірусної ДНК - полімерази, відвертаючи подальший синтез вірусної ДНК, таким чином пригнічуючи розмноження вірусів. При цьому ацикловір не впливає на нормальні процеси, що відбуваються в ураженій клітині.

В закордонних препаратах-аналогах, в тому числі і в кремні "Зовіракс" (прототип), необхідний рівень специфічної активності досягається при концентрації ацикловіру не менш 5%. Слід відзначити, що ацикловір є речовиною, яка дорого коштує, і саме висока вартість препаратів на його основі була причиною того, що вони не були занесені ВОЗ у Перелік життєво необхідних лікарських засобів, незважаючи на те, що герпетична інфекція - одна з тих, що найчастіше уражають людину, причому має тенденцію до подальшого зростання.

Тому автори заявляемого засобу пішли по шляху підвищення його ефективності не за рахунок збільшення концентрації ацикловіру, а за рахунок якісного та кількісного складу допоміжних речовин.

В результаті теоретичних та експериментальних досліджень була створена композиція допоміжних речовин, що складається із швидко проникаючого усередину уражених клітин розчинника (пропіленгліколь), слабопроникаючого розчинника (поліетиленоксид-400), який "стримує" надмірний вплив пропіленгліколю, та практично непроникаючого блоксополімеру (проксанол-268), який також регулює проникну здатність розчинників. Така композиція речовин дозволяє створити рівновагу з живою тканиною і не зневоднювати шкіру, м'язову або грануляційну тканину. Введення суміші емульгаторів 1 та 2 роду забезпечує ефективне та пролонговане вивільнення діючої речовини, а також дозволяє абсорбувати воду більш рівномірно у часі, не пересушуючи здорові тканини. Вивільнення ацикловіру з такої безводної гідрофільної основи відбувається значно інтенсивніше, що дозволяє зменшити його концентрацію в препараті в два рази. Крім того, в заявляемому складі абсорбується більша кількість ексудату, що посилює протизапальну дію засобу. В той же час його висока гіперосмолярна активність не викликає місцевих подразнень, печіння, лущення шкіри.

Слід відзначити, що в заявляемому складі частково використовуються компоненти, присутні в

прототипі пропіленгліколь, блоксополімер, суміш емульгаторів 1 та 2 роду. Однак суттєво відрізняється їх кількісний вміст, а також взаємозв'язок та взаємовплив між ними та іншими компонентами заявляемого складу. Наприклад, змінюються функції блоксополімеру та суміші емульгаторів у порівнянні з прототипом. Всі ці відмінності є суттєвими і у сукупності з іншими приводять до значного ефекту - підвищенню рівня та розширенню спектра специфічної активності заявляемого засобу.

Вміст активної речовини в заявляемому складі (1,0 - 5,0%) є необхідним і достатнім для досягнення ефективного лікувального впливу на різних стадіях захворювання від початкової стадії до різкого загострення. Використання ацикловіру у кількості більш 5% недоцільно, а при менш 1% - має місце недостатній рівень специфічної активності.

Блоксополімер, який використовують у кількості менш 10%, недостатньо ефективно виконує функцію структуроутворювача, незважаючи на "підтримку" емульгаторів мазь починає розріджуватись, розшаровуватись. Використання блоксополімеру у кількостях більш заявляємим призводить до надмірного загустіння мазі, робить її непластичною. Крім того, може проявитися побічна місцевоподрознювальна дія за рахунок надмірної дегідратації уражених та здорових тканин.

Пропіленгліколь при кількості менш 5% не виконує свою функцію гідрофільного розчинника, причому не допомагає у даному випадку значна кількість поліетиленоксиду-400 (76%). Крім того, не забезпечується достатньо інтенсивне проникнення усередину уражених клітин, в результаті чого зменшується ефект впливу ацикловіру. Використання пропіленгліколю у кількостях більш заявляємим призводить до надмірної penetрації, викликаючи місцевоподрознювальну та алергізувальну дію, пересушування здорових тканин.

Вміст поліетиленоксиду-400 знаходиться у тісному взаємозв'язку з іншими компонентами складу, зокрема, з пропіленгліколем та блоксополімером при найменших їх кількостях використовується найбільша кількість поліетиленоксиду-400, при найбільших їх кількостях - найменша кількість ПЕО-400. Кількісний вміст емульгаторів 1 та 2 роду знаходиться в заявляемому складі в тій же залежності.

Порушення якісного та кількісного складу заявляемого засобу призводить до зниження рівня та зміни спектра специфічної активності, виключає можливість регулювання його реологічними та біофармацевтичними властивостями.

Результати лабораторних та клінічних досліджень в повній мірі підтвердили ефективність заявляемого засобу. Так, порівняльні дослідження протівірусної дії заявляемого засобу, крему "Зовіракс" (прототип) та мазі "Бонафтон" свідчать про те, що заявляемий засіб перевищує крем "Зовіракс" при концентрації ацикловіру у два рази менший.

Таблиця 1  
Результати досліджень протівірусної дії

Препарат	Кількість тварин	Оцінка процесу в балах (сумарно)	Індекс лікувальної дії %
Контроль	6	30	0
Мазь ацикловіру 2,5%(заявляє мий засіб)	6	3	90
Крем "Зовіракс" 5% (прототип)	6	6	80
Мазь "Бонафтон" 0,5%	6	21	30

Дослідження вивільнення ацикловіру із заявляемого складу та прототипу дали такі результати: концентрація ацикловіру в діалізаті до четвертої години експерименту відрізняється незначно, що свідчить про еквівалентність цих препаратів, незважаючи на різницю у кількісній вмісті ацикловіру в досліджуваних об'єктах. Однак, кінетика вивільнення свідчить, що із заявляемого складу ацикловір вивільнюється пролонговано з постійною швидкістю і більш повно, тобто у місці застосування мазі буде більш довгочасно підтримуватись його терапевтична концентрація, що дозволяє зменшити частоту застосування препарату.

Відомо, що у гострій стадії захворювань, викликаних вірусом герпесу, препарати при місцевому застосуванні повинні забезпечити, окрім пенетрації усередину клітин, також протизапальну дію і абсорбцію ексудату, тобто засіб повинен мати певну осмотичну активність. Дослідження осмотичної активності заявляемого засобу свідчать про те, що він має тривалу (до 24 годин) дію і на протязі доби поглинає біля 280% води, а отже активно поглинає ексудат і сприяє зменшенню набряклості тканин.

Далі наводяться результати клінічних досліджень заявляемого засобу.

Таблиця 2  
Результати дослідження терапевтичної ефективності мазі з ацикловіром 2,5%

Нозологічна форма	Всього хворих	Запобігання елементів висипу	Клінічна ремісія	Поліпшення	Без-ефекту	Погіршення
Простий пухирчатий лишай						
стадія суб'єктивних відчуттів	8	6	2	-	-	-
пухирчаті елементи на набряклому фоні	11	-	8	3	-	-
ерозивні елементи десимінований	3	-	2	1	-	-
	1	-	1	-	-	-
Оперізувальний лишай	3	-	2	1	-	-
Разом	26	6	15	5	-	-

Як видно з таблиці 2, профілактичного ефекту було досягнуто у 6 хворих (23,1%), клінічної ремісії у 15 хворих (57,7%) і поліпшення у 5 хворих (19,2%). Слід відзначити, що ні у одного з хворих, яких лікували заявляемим засобом, не спостерігалось ускладнення процесу повторною інфекцією, а також не спостерігались алергічні реакції та місцеві подразнювальні ефекти, переносимість препарату була добра. Досвід застосування крему "Зовіракс", який містить 5% ацикловіру, дозволяє зробити висновок про те, що він не має переваг порівняно з заявляемим засобом, який містить 2,5% ацикловіру, а при лікуванні оперізувального лишая поступається йому по ефективності.

Таким чином, вирішення завдання по створенню протівірусного лікарського засобу на основі ацикловіру з досягненням високого лікарського ефекту при зменшенні його концентрації є дуже актуальним.

#### ЛІТЕРАТУРА

- 1 Перший Т Н, Ариєвич А М, Богданова Н С и др Протівірусний препарат бонафтон в терапії вірусних захворювань шкіри // Вести, дерматол - 1983 - N 12 - С 50 - 53
- 2 Машковский М Д Лекарственные средства Т 2 - Харьков Торсинг, 1997 - С 356
- 3 Гринев А Н, Перший Г Н, Стебаєва Л Ф и др Новый протівірусний хіміотерапевтичний препарат ридоксол // Хім - фарм журн - 1984 - N 3 - С 374 - 377
- 4 Машковский М Д Лекарственные средства Т 2 - Харьков Торсинг, 1997 - С 355
- 5 Машковский М Д Лекарственные средства Т 2 - Харьков Торсинг, 1997 - С 355 - 356
- 6 Zovirax (acyclovir) Заболевания, вызываемые вирусом герпеса Wellcome Foundation Ltd Herts - England, 1983

