



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **147600** (13) **U**  
(51) МПК (2021.01)  
**B01F 3/00**  
**A61K 9/06** (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ"

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

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2020 06974</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Щербаков Олександр Борисович (UA),</b> <b>Демченко Ольга Миколаївна (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>30.10.2020</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: <b>27.05.2021</b>	<b>(73)</b> Володілець (володільці): <b>Демченко Ольга Миколаївна,</b> пр. Чекистів, 8, кв. 28, м. Київ, 01024 (UA), <b>ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ</b> <b>ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "НАУКОВО-</b> <b>ВИРОБНИЧЕ ПІДПРИЄМСТВО</b> <b>"ЛАЙФСАЙНСЮА",</b> вул. Ігорівська, 11, літера А, м. Київ, 04070 (UA)
<b>(46)</b> Публікація відомостей про державну реєстрацію: <b>26.05.2021, Бюл.№ 21</b>	

**(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ АНТИВІРУСНОЇ ГЕЛЕВОЇ КОМПОЗИЦІЇ**

**(57) Реферат:**

Спосіб одержання антивірусної гелевої композиції полягає в отриманні гелеутворюючого матеріалу з інтерфероном. Як гідрогелеву основу використовують карбопол та Ludrajel oil, природний інтерферон та наночастки діоксиду церію. Очищену воду перемішують та підігрівають наступному співвідношенні в 1 г суміші: інтерферон в кінцевій концентрації 500-1000 МЕ, наночастки діоксиду церію 0,01 % та гелеутворююча основа.

**UA 147600 U**

UA 147600 U

Корисна модель належить до медицини, біотехнології та хіміко-фармацевтичної промисловості і стосується лікарських форм, які містять інтерферон та наночастки діоксиду церію і можуть використовуватись в дерматології, офтальмології, гінекології при інфекційних захворюваннях для місцевого застосування.

Відомо, що вірусні інфекції завдають значної шкоди здоров'ю людини. Основну небезпеку становлять збудники, що спричиняють тяжкі та масові захворювання (СНІД, герпетичні інфекції, грип, гепатити та ОРВІ). Для успішної боротьби з такими захворюваннями необхідне застосування високоефективних препаратів з широким спектром дії. Перспективними в цьому напрямку є препарати на основі інтерферонів - низькомолекулярних білків, які проявляють протівірусну імуномодулюючу, антибактеріальну та протипухлинну дію (див. Белоцкий, Спивак, 2006). Враховуючи накопичений досвід у використанні препаратів інтерферону для системного лікування хворих з різними патологіями, особливо при герпетичній інфекції виникла необхідність підвищення їх ефективності за рахунок створення нових лікарських форм для місцевого застосування.

Відомо про антивірусний засіб з рекомбінантним альфа 2 з інтерфероном на гідрогелевій основі гідрату окису алюмінію з добавкою полівінілового спирту (патент Росії № 2159609), а також відомо про гель з рекомбінантним інтерфероном та вітаміном Е, який крім цього містить метіонін, бензойну кислоту, лимонну кислоту та людський сироватковий альбумін, спирт, гліцерин (патент Росії № 2184564). Недоліком препаратів рекомбінантних інтерферонів є їх короткий час знаходження в організмі, швидке виведення, що потребує частого застосування та підвищує ризик виникнення побічних ускладнень. З метою усунення цих недоліків при місцевій терапії почали використовувати природні інтерферони, які на відміну від рекомбінантних (завжди продукти одного гена), є більш фізіологічними, оскільки містять спектр цитокінів, що продукуються під час інтерферогенезу. Крім того, природні інтерферони не викликають сенсibiliзації організму та алергічних проявів при довготривалому їх використанні (див. Спивак, Белоцкий, 2007).

Відомо також про інтерфероновий гель - набір, що включає ліофілізований Інтерферон та гелеутворювач Poloxamer (патент USA № 4469228). Проте в цьому винаході компоненти розміщують у різних флаконах, перед застосуванням їх треба змішувати, що збільшує число технологічних прийомів, ускладнює процес застосування лікарського препарату.

Відома фармацевтична композиція для лікування та профілактики генітального герпесу, хронічної папіломи вірусної інфекції та профілактики раку шийки матки у жінок. Гель містить рекомбінантний інтерферон у великих дозах (до 500000 МЕ) сироватковий альбумін, Е-амінокапронову кислоту, Рибофлавін, карбоксиметицил целюлозу, гліцерин, фосфатний буфер (Патент Росії № 2180593). Проте деякі недоліки також притаманні цій композиції - велика кількість технологічних прийомів, висока собівартість одержуваної продукції та притаманні рекомбінантному інтерферону у високих дозах побічні ефекти не дозволяють його широке використання.

Відомий також антивірусний антигерпетичний засіб (патент Росії № 2302881) на основі природного інтерферону у вигляді гелю, де за гелеутворюючу основу застосовано 2 % розчин співполімеру стиролу та малеїнового ангідриду. Даний препарат є найбільш близьким до заявлюваної корисної моделі. Однак цьому антигерпетичному засобу властиві ряд недоліків, які суттєво впливають на його безпечність: кумулятивність та канцерогенна дія і токсичність гелеутворюючої основи.

Останнім часом у створенні високоефективних антивірусних препаратів на основі інтерферону є включення до їх складу компонентів, які б стабілізували та підсилювали дію цих препаратів. У цьому напрямку значний інтерес представляють наночастки діоксиду церію, які почали широко застосовуватись у медицині та фармації. Діоксид церію проявляє сильні антиоксидантні властивості, при цьому активність якого залежить від форми та розміру часток. Це засвідчує про можливість використання наночасток діоксиду церію у підвищенні антивірусних властивостей інтерферону (див. Жолобак з співавторами 2011 р).

Задачею корисної моделі є створення нового лікарського засобу пролонгованої дії, у формі гелю, до складу якого входить людський природний інтерферон, який має широкий спектр властивостей (антивірусна, імуномодулююча, протизапальна, регенеруюча та антибактеріальна здатність та не викликає сенсibiliзації організму при тривалому використанні).

Технічним результатом корисної моделі є скорочення строків лікування вірусних уражень шкіри та слизових, а також рівномірне розподілення гелю по слизових з ефективною фіксацією.

Поставлена задача вирішується тим, що заявлений спосіб одержання нової лікарської композиції для місцевого застосування при лікуванні вірусних уражень шкіри та слизових містить гелеву основу, яка включає як компонент повністю або частково нейтралізований

поперечно зшитий акриловий полімер, що містить як модифікатор оксіетиловані поліорганосилоксани (зокрема циклопентасилоксан) та/або полігліцерилакрилати (продукти торгових марок Carbol та Ludrajel oil: гліцерилполіметакрилат та пропіленгліколь). Ці полімери були вибрані тому, що вони ще мають і біологічну активність - інтерфероногенну та антивірусну (див. Billau et al. 1972, De Clecy, Luezak 1976).

Для досягнення технічного результату до складу основи для гідрофільних гелів введено карбопол, Ludrajel oil, трилон Б та консервант. Після виготовлення основи гідрофільного прозорого гелю до неї додають інтерферон та наночастки діоксиду церію. Досягнута мета одержання гелевої композиції з інтерфероном та діоксидом церію пояснюється наступними прикладами:

Приклад 1. В лабораторний реактор, обладнаний підігрівачем та мішалкою, вносять 150 мл очищеної води, 1,5 г карбополу ULTREZ та 0,2 г трилону Б, включивши мішалку та підігрів (до 40 °C), доводять суміш до однорідної консистенції. Потім вносять 0,2 г Ludrajel oil та перемішують до повного розчинення. В однорідну суміш вносять 2,25 г триетаноламіну та 1,5 г консерванту бронеполю, перемішують суспензію та додають інтерферон з розрахунку кінцевої концентрації 500 МЕ/мл та діоксид церію (0,01 г). Перемішують одержану суспензію та додають демінералізовану воду для ін'єкцій до кінцевого об'єму 200 мл. Одержаний продукт - гелеву композицію зберігають при температурі 4 °C.

Приклад 2. В лабораторний реактор вносять 150 мл очищеної води, 1,5 г карбополу, 0,2 трилону Б і доводять суміш до однорідної суспензії за допомогою підігріву та мішалки. Після цього до суспензії додають 0,2 Ludrajel oil. Після перемішування додають 1,5 г консерванту та 2,25 г триетаноламіну. Після перемішування вносять інтерферон з розрахунку кінцевої концентрації 1000 МЕ/мл та додають 0,01 г діоксиду церію. Перемішують суспензію і доводять очищеною водою до кінцевого об'єму 200 мл.

Одержану прозору гелеву композицію зберігають при 4 °C.

Одержану гелеву композицію використовували для лікування генітальної герпетичної інфекції у молодих жінок у віці 18-24 роки. Всі пацієнтки знаходились на лікуванні добровільно, за їх згодою. В групу було включено 22 молоді жінки, у яких на момент обстеження був діагностований генітальний герпес, підтверджений імуноферментним аналізом (тест-система виробництва НВК ДІАПРОФМЕД, Україна). У всіх випадках захворювання була наявною клінічна картина - характерні пухиркові висипання на статевих органах, які супроводжувались свербіжем, болючими відчуттями, печінням та різко вираженим почуттям дискомфорту. Всі хворі були розбиті на три групи - по 7 в дослідних і 8 в контрольній групі. Згідно зі стандартам лікування (див. Казмірчук, Мальцев, 2009), всім хворим було призначено препарат Ацикловір (по 200 мг перорально 5 раз на добу, протягом 10 днів), який був доповнений ще і застосуванням місцевої гелевої композиції з інтерфероном та діоксидом церію (два рази на день - вранці і ввечері). В контрольній групі було використано загально використовувану 5 % мазь Зовіракс (ацикловір-9-(2-гідроксі)-етоксиметилгуанін, виробництва Glaxo-Smith-Kline, Великобританія), які застосовували згідно з інструкцією п'ять разів на день. Перед початком лікування у всіх хворих було вивчено анамнез (демографічні дані, відомості про супутні захворювання та проведену терапію), оцінка загальних показників (артеріальний тиск, пульс, температура тіла), фізичне обстеження (огляд аногенітальної області, обстеження за допомогою гінекологічного дзеркала Куско). Проведені лікувально-профілактичні заходи по заявлюваній корисній моделі та по прийнятій представлені у табл. 1

Таблиця 1

Дані клінічного обстеження пацієнток підчас початку лікування

Оцінювані ознаки	Група 1 (n=7)		Група 2 (n=7)		Група 3 (n=8)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Герпетичні висипання	7	100	7	100	8	100
Больові симптоми	7	100	7	100	8	100
Свербіння в місцях герпетичних висипань	6	71,4	6	85,7	7	85,7
Печіння	5	85,7	6	85,7	5	62,5

Після проведеної комплексної терапії, що включала ацикловір та місцеве застосування гелевої композиції (1 група - одержувала гелеву композицію з інтерфероном 500 МЕ/г та діоксидом церію) 2 група - гелеву композицію з інтерфероном 1000 МЕ/г та діоксидом церію, 3 група - мазь Зовіракс згідно з інструкцією) були одержані такі дані (табл. 2)

Таблиця 2

## Динаміка клінічних симптомів після проведеної терапії

Оцінювані ознаки	Група 1 (n=7)		Група 2 (n=7)		Група 3 (n=8)	
	абс	%	абс		абс	%
Герпетичні висипання	-	-	-	-	2	25,0
Больові симптоми	1	14.3	-	-	2	25,0
Свербіння в місцях герпетичних висипань	-	-	-	-	1	12,5
Печіння	-	-	-	-	1	12,5

Слід відмітити, що клінічні прояви (герпетичні висипання, свербіння, печіння та больові симптоми у групах 1 та 2 зникали значно раніше (вже на 5 добу), чим в контрольній групі, що лікувалась загальноприйнятим методом з використанням мазі Зовіракс. Використання гелевої композиції 2 рази в день (вранці і ввечері) значно ефективніше і гігієнічніше використання мазі Зовіракс (5 разів в день).

Додатково оцінка ефективності проведеного лікування була проведена через 10 та 30 днів після завершення активної терапії. Через 10 та 30 днів після закінчення терапії клінічні прояви герпетичної інфекції у дослідних групах не були виявлені, а в контрольній групі ознаки герпетичної інфекції виявляли тільки у однієї пацієнтки. Через 30 днів повторне обстеження всіх пацієнток засвідчило відсутність ознак генітальної герпетичної інфекції у цих жінок.

Результати біохімічних показників крові та визначення температури тіла у всіх жінок були в нормі.

Таким чином, внаслідок проведених досліджень виявлено, що антивірусна гелева композиція на основі інтерферону та наночасток діоксиду церію значно ефективніша, економічніша та гігієнічніша, чим застосування загальноприйнятої схеми застосування відомих лікарських засобів.

Джерела інформації:

1. Billau A., Muyembe J.J., De Somer P. Interferon-inducing polycarboxylates mechanism of protection against Vaccinia virus infection in mice Infection and Immunity 1972, Vol 5, N6, 854-857.

2. De Clercq E, Luczak M. Antiviral activity of carbol / a cross-linked Polycarboxylate Archives of Virology 1976, 52, 151-158.

3. Белоцкий С.М., Спивак Н.Я. Интерфероны - биологические и клинические эффекты, 2006. К.: Фитосоциоцентр. - 288 с.

4. Спивак Н.Я., Белоцкий С.М. Интерферон - от молекулы до лекарства. Физиол. Журнал 2007, 53, 2, 98-100.

5. Жолобак Н.М., Кривохатская Л.Д., Щербаков А.Б., Спивак Н.Я. Влияние нанокристаллического диоксида церия на активность препарата Лаферон - Фармбиотек, В кн. Нанотехнологии в онкологии. М.: 2010. - С 44-48.

6. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.М. Клиника, диагностика и лечение герпесвирусных инфекций человека 2009, К.: Феникс. - 247 с.

7. Патент Росии № 2159609, C2, A61K9/06, 38/21.

8. Патент Росии № 2184564, C2, A61K38/21.

9. Патент USA № 4469228, C2, A61K38/21.

10. Патент Росии № 2302881, C2, A61K38/21, 9/06, 31/12.

11. Патент Росии № 2180593, C17, A61K38/19, 38/21.

## ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб одержання антивірусної гелевої композиції, який полягає в отриманні гелеутворюючого матеріалу з інтерфероном, який **відрізняється** тим, що як гідрогелеву основу використовують карбопол та Ludrajel oil, природний інтерферон та наночастки діоксиду церію, очищену воду перемішують та підігрівують у наступному співвідношенні в 1 г суміші: інтерферон в кінцевій концентрації 500-1000 ME, наночастки діоксиду церію 0,01 % та гелеутворююча основа.