



(51) МПК  
*A61K 31/015* (2006.01)  
*A61P 1/16* (2006.01)  
*A61P 31/12* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012147870/15, 09.11.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 09.11.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 09.11.2012

(45) Опубликовано: 20.05.2014 Бюл. № 14

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 20110098261 A1, 28.04.2011. WO 2012106188 A1, 09.08.2012. А.В.Сымон Молекулярная модификация бетулиновой кислоты антимиеланомного средства и подходы к ее солюбилизации // Автореферат, 2004. KR 100757043 B1, 07.09.2007. GAO D.et all. Oleanolic acid liposomes with polyethelene glycol modification: promising antitumor drug delivery // Int J (см. прод.)

Адрес для переписки:

195009, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр.,  
 2, ЗАО "Фарммедсервис", Л.Л. Клопотенко

(72) Автор(ы):

Клопотенко Леонид Леонидович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Клопотенко Леонид Леонидович (RU)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ИНКАПСУЛИРОВАННУЮ ТРИТЕРПЕНОВУЮ КИСЛОТУ ИЛИ ЕЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической промышленности, а именно к композиции, обладающей противовирусной активностью (варианты). Композиция, обладающая противовирусной активностью, включающая глицерризинат аммония,  $\beta$ -циклодекстрин, эмульгатор, консервант, лизоцим, полимерный носитель, регулятор pH, воду деминерализованную, при определенном соотношении компонентов. Композиция,

обладающая противовирусной активностью, включающая бетулиновую кислоту,  $\beta$ -циклодекстрин, эмульгатор, консервант, сангвиритрин, полимерный носитель, суппозиторную основу, регулятор pH, воду деминерализованную, при определенном соотношении компонентов. Вышеописанные композиции обладают выраженным противовирусным действием. 2 н.п. ф-лы, 1 табл., 7 пр.

(56) (продолжение):

Nanomedicine, 2012 Jul 6, 7: 3517-26. KAZAKOVA OB et all. Synthesis of triterpenoid acylates- an effective reproduction inhibitors of influenza A (H1N1) and papilloma veruses // Bioorg Khim., 2010 Nov-Dec, 36(6)841-8. GR10064419 B1, 01.06.2009. GR 1006093 B1, 06.10.2008



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

*A61K 31/015* (2006.01)*A61P 1/16* (2006.01)*A61P 31/12* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2012147870/15, 09.11.2012**(24) Effective date for property rights:  
**09.11.2012**

Priority:

(22) Date of filing: **09.11.2012**(45) Date of publication: **20.05.2014** Bull. № 14

Mail address:

**195009, Sankt-Peterburg, Kondrat'evskij pr., 2, ZAO  
"Farmmedservis", L.L. Klopotenko**

(72) Inventor(s):

**Klopotenko Leonid Leonidovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Klopotenko Leonid Leonidovich (RU)****(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING ENCAPSULATED TRITERPENE ACID OR ITS DERIVATIVES**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: composition, which has antiviral activity, includes ammonium glycyrrhizinate,  $\beta$ -cyclodextrin, emulsifier, preservative, lysozyme, polymeric carrier, pH regulator, demineralised water, with specified component ratio. Composition, which has antiviral activity, includes betulinic acid,  $\beta$ -cyclodextrin,

emulsifier, preservative, sanguirithrinum, polymeric carrier, suppository base, pH regulator, demineralised water, with specified component ratio.

EFFECT: claimed compositions have expressed antiviral action.

2 cl, 1 tbl, 7 ex

Настоящее изобретение относится к медицине, а именно к фармацевтической композиции, содержащей инкапсулированную тритерпеновую кислоту: бетулиновую кислоту, глицирризиновую кислоту в виде соли, которая может быть использована в медицине для лечения и профилактики вирусных инфекций, вызываемых ДНК- и РНК-содержащими вирусами, такими как вирусы гриппа, онковирусы, вирус гепатита С, герпес, опоясывающий лишай.

Известны лекарственные средства для местного применения, используемое для лечения и профилактики герпесвирусных инфекций, содержащие противовирусные компоненты, не являющиеся ферментами, например крем Зовиракс™ (ацикловир) ([http://www.vidal.ru/poisk\\_preparatov/zovirax~27174.htm](http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/zovirax~27174.htm)); капсулы и лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения Фосфоглив™ (фосфолипиды и тринатриевая соль глицирризиновой кислоты) ([http://www.vidal.ru/poisk\\_preparatov/phosphogliv.htm](http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/phosphogliv.htm)); спрей Эпиген-интим™ (глицир-ризиновая кислота) ([http://www.vidal.ru/poisk\\_preparatov/epigen-intim.htm](http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/epigen-intim.htm)); мази: алпизарин (<http://alpizarin.ru/>), хелепин ([http://www.vidal.ru/poisk\\_preparatov/helepin-d\\_20830.htm](http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/helepin-d_20830.htm)), флакозид (<http://ru.wikipedia.org/wiki/%D4%EB%E0%EA%E7%E8%E4>), содержащие экстракты растений.

Известен препарат Интерферон альфа-2а, идентичный человеческому лейкоцитарному интерферону альфа-2 и обладающий иммуномодулирующим, противовирусным и противоопухолевым действием (Справочник "Лекарственные средства" под редакцией М.А. Ключева, 2001 г.).

Известно косметическое средство бальзам для губ Ла-Кри™, содержащее экстракт солодки и бисаболол, используемое для смягчения кожи губ ([http://vertex.spb.ru/catalog/68/34/la-kri\\_balyzam\\_dlya\\_gub.html](http://vertex.spb.ru/catalog/68/34/la-kri_balyzam_dlya_gub.html)).

Известен бальзам для губ Uriage Bariéderm, содержащий масло каритэ, масло огуречника, неомыляемые фракции масла авокадо, стеарилглицеретинат, аскорбилпальмитат, токоферол, используемое для восстановления поврежденной кожи губ (<http://www.krason.ru/catalog-bariederm/1740-3620-balzam-dlya-gub.aspx?perf=1>).

Известен препарат Глицирам (глицирризинат аммония), используемый в виде таблеток для лечения бронхиальной астмы и гипофункции надпочечников ([http://www.vidal.ru/poisk\\_preparatov/glycyram-tablets-0.05\\_27575.htm](http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/glycyram-tablets-0.05_27575.htm)).

Известен комбинированный препарат Гексализ, содержащий в качестве противомикробных компонентов - биклотимол и лизоцим, эноксолон, выделенный из глицирризиновой кислоты в качестве противовоспалительного компонента ([http://www.vidal.ru/poisk\\_preparatov/hexalyse~22640.htm](http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/hexalyse~22640.htm)).

Известны косметические средства для местного применения, используемые для профилактики герпеса, содержащие противовирусные компоненты, не являющиеся ферментами, например экстракты лекарственных растений и герма-нийорганические соединения (Помада профилактическая противогерпетическая "Антигерпес" (Р16 9158 915854 71.100.70) 292472. ТУ 9124-001-00358210-96), глицирризиновая кислота мазь «Герпинат» мазь; бан. 20 мл; №77.01.12.915.П.02970.02.00 от НИИ атеросклероза РАЕН (Россия), ИНАТ-ФАРМА (Россия) (<http://www.biomedservice.ru/publish/pub16.htm>).

Известна косметическая ферментсодержащая композиция, где фермент выбран из группы протеиназ, включающей в себя трипсин, химотрипсин, бромелаин, папаин и фицин, а также из лизоцима, эластазы,  $\alpha$ -липазы и  $\alpha$ -амилазы, которая применяется для лечения акне, ухода за кожей и очистки кожи (DE 4305460). Описанная композиция не содержит ферментов нуклеаз, обладающих прямой противовирусной активностью, и, следовательно, не может быть использована для профилактики вирусных инфекций.

Известен фармацевтический препарат «Дезоксирибонуклеаза», выпускаемый в виде

лиофилизированного порошка в герметично укупоренных флаконах и ампулах по 0,005; 0,01; 0,025 и 0,05 г. Этот препарат назначают при герпетических кератитах, аденовирусных конъюнктивитах, для уменьшения вязкости и улучшения эвакуации мокроты и гноя при бронхоэктатической болезни и используют местно в виде 0,2% раствора на изотоническом растворе натрия хлорида (Справочник "Лекарственные средства" под редакцией М.А. Ключева, 2001 г.).

Известен фармацевтический препарат «Рибонуклеаза», выпускаемый в виде лиофилизированного порошка в герметично укупоренных флаконах по 0,01 г. Этот препарат назначают при заболеваниях дыхательных путей с трудно отделяемой мокротой, пародонтозе, гингивите, гнойных ранах, трофических язвах, клещевом энцефалите, тромбозе, при местном применении присыпают раневую поверхность в количестве 0,025-0,05 г (Справочник "Лекарственные средства" под редакцией М.А. Ключева 2001 г.).

Известна бетулиновая кислота (3 $\beta$ -гидрокси-20(29)-лупаен-28-овая кислота)-природный пентациклический тритерпеноид. Содержится в коре некоторых видов растений, главным образом березы пушистой (*Betula pubescens*), от которой и получила свое название. Бетулиновая кислота и ее производные обладают противовоспалительной, противоопухолевой и анти-ВИЧ-активностью (Pisha E. Method for selectivity inhibiting melanoma, using betulinic acid. *Nat. Med.* 1995 Vol.1 P.1046-1051 Fujioka T. Compounds and methods of use to treat HIV infections. *J. Nat. Prod.* 1994 Vol.57 P.243-247).

Известна урсоловая кислота - пентациклическое тритерпеновое соединение, выделяемое из растительного сырья, проявляет физиологическую активность, как при наружном, так и при внутреннем применении. Ее противовоспалительные, противоопухолевые и антимикробные свойства позволяют ее использование в косметических средствах. Урсоловая кислота и ее изомер, сопутствующий ей в большинстве растений, олеаноловая кислота, были рекомендованы для терапии и профилактики рака кожи в ряде стран. Оба тритерпеновых соединения способствуют росту волос посредством стимуляции периферического тока крови в коже головы и активации материнских клеток волос. Обработка кожи препаратами, включающими эти соединения, препятствует выпадению волос и образованию перхоти. Для урсоловой кислоты и ее производных выявлен широкий спектр биологической активности: противовоспалительная, гипохолестеринемическая, противотеросклеротическая, противомикробная, гипополидемическая, кардиостимулирующая. Кроме того, урсоловую кислоту возможно применять как модификатор протеинового синтеза, как косметическое средство, как средства против лимфоцитной лейкемии и противоопухолевого препарата ([http://www.nioch.nsc.ru/russ/research/res\\_6.htm](http://www.nioch.nsc.ru/russ/research/res_6.htm)).

Известные данные о противовирусной активности помоловой кислоты ([http://www.ijpbs.net/vol-2\\_issue-3/pharma\\_science/44.pdf](http://www.ijpbs.net/vol-2_issue-3/pharma_science/44.pdf)).

Из WO 2012106188, US 2011313191, US 2012101098 известны производные бетулиновой кислоты используемые для лечения вирусных инфекций, в частности ВИЧ инфекции.

Из KR 20110018671 известны фармацевтические композиции, содержащие тритерпеновые кислоты для профилактики и лечения сердечно-сосудистых расстройств, вызванные гиперхолестеринемией.

Из KR 2010040107 известны композиции, содержащие тритерпеновую кислоту для устранения морщин.

Из JP 2011020989 известен способ стабилизации тритерпеновой кислоты N-метипирролидоном.

Из RU 2445317 известны производные бетулиновой кислоты, используемые в качестве

противоопухолевого средства.

Из WO 2011051520 известны композиции, содержащие тритерпеновые кислоты в качестве вспомогательного компонента в составе протеиновых вакцин.

Из RU 2098135 известна мазь, содержащая кортикостероид и бета-циклодекстрин, обладающая противовоспалительным и противоаллергическим действием, в которой применение бета-циклодекстрина обеспечивает повышение биодоступности препарата, пролонгирование действия, снижение количества действующего вещества в два раза и уменьшения побочных явлений, а также удешевления продукта.

Из US 20110098261 A1 известна композиция, содержащая производное бетулиновой кислоты, для лечения и/или профилактики вирусных инфекций, а именно против вируса гриппа. Композиция может быть выполнена в форме для локального применения и инкапсулирована.

Из WO 2012106188 A1 известна композиция, обладающая противовирусной активностью, в частности, для лечения ВИЧ-инфекций, содержащая бетулиновую кислоту. Композиция может быть выполнена в форме мази.

В А.В. Сымон. Молекулярная модификация бетулиновой кислоты антимиеланомного средства и подходы к ее солюбилизации // Автореферат, 2004, заключение - изучена эффективность включения бетулиновой кислоты и ее производных в липосомы.

Из KR 100757043 B1 известна мазь, содержащая нанокапсулу на основе тритерпеновых кислот (урсоловая, олеаноловая кислота).

Из GAO D. Et al. Oleanolic acid liposomes with polyethelene glycol mmodification: promising antitumor drug delivery // Int J Nanomedicine, 2012 Jul 6,7:3517, реферат, известна капсула, содержащая олеаноловую кислоту, которая является мощным средством доставки.

Из Kazakova O.B. et al. Synthesis of triterpenoid acylates - an effective reproduction inhibitors of influenza A (H1N1) and papilloma veruses // Bioorg Khim., 2010 Nov-Dec, 36(6)841-8, PMID: 21317951, реферат, известно, что производные олеаноловой, глицирризиновой, урсоловой и бетулиновой кислот обладают действием против вируса папилломы человека.

Отличием заявленной композиции от US 20110098261 A1; WO 2012106188 A1; А.В. Сымон Молекулярная модификация бетулиновой кислоты антимиеланомного средства и подходы к ее солюбилизации // Автореферат, 2004, заключение; KR 100757043 B1; GAO D. Et al. Oleanolic acid liposomes with polyethelene glycol mmodification: promising anti-tumor drug delivery // Int J Nanomedicine, 2012 Jul 6,7:3517, реферат; Kazakova O.B. et al. Synthesis of triterpenoid acylates - an effective reproduction inhibitors of influenza A (H1N1) and papilloma veruses // Bioorg Khim., 2010 Nov-Dec, 36(6)841-8, PMID: 21317951, реферат, является то, что она содержит дополнительно в качестве активного ингредиента 5,0 мас.% лизоцима или 5,0 мас.% сангвиритрина. Наличие лизоцима или сангвиритрина усиливает противомикробное действие тритерпеновой кислоты, что в итоге обеспечивает большую эффективность композиции по сравнению с композициями, в которых в качестве активного ингредиента присутствует только тритерпеновая кислота.

Фармацевтические композиции, содержащие инкапсулированную тритерпеновую кислоту: бетулиновую кислоту, глицирризиновую кислоту в виде соли, эфиров, сангвиритрин или лизоцим, используемые при профилактике вирусных инфекций, не описаны.

Таким образом, задача настоящего изобретения заключается в том, чтобы предложить фармацевтическую композицию, содержащую инкапсулированную тритерпеновую кислоту: бетулиновую кислоту, глицирризиновую кислоту в виде соли, сангвиритрин или лизоцим, которая может быть использована для профилактики вирусных инфекций, вызываемых ДНК- и РНК-содержащими вирусами, такими как

вирусы гриппа, онковирусы, вирус гепатита С, герпес, опоясывающий лишай.

Согласно настоящему изобретению предложена композиция, содержащая в качестве активного ингредиента инкапсулированную тритерпеновую кислоту: бетулиновую кислоту, или олеаноловую кислоту, урсоловую кислоту, помоловую кислоту, глицирризиновую кислоту или их производные в виде солей, эфиров 0,001-0,5 мас.% и, дополнительно, 5,0 мас.% сангвиритрина или 5,0 мас.% лизоцима и приемлемые носители и эксципиенты.

Наиболее предпочтительной является композиция, содержащая глицирризинат аммония и лизоцим в качестве активного ингредиента и приемлемые носители и эксципиенты, при следующем соотношении компонентов, мас.%:

	глицирризинат аммония	0,5
	β-циклодекстрин	5,0
	эмульгатор	0,5
	консервант	1,0
15	лизоцим	5,0
	полимерный носитель	1,0
	регулятор pH	1,0
	вода деминерализованная	86,00

Активным ингредиентом заявленной фармацевтической композиции является глицирризинат аммония. Глицирризиновая кислота и ее соли используются как противовирусное средство для наружного и местного применения. Глицирризиновая кислота активна в отношении ДНК- и РНК-содержащих вирусов, включая различные штаммы вирусов Herpes simplex, Varicella zoster, вирусов папилломы человека, цитомегаловирусов. Противовирусное действие связано, по-видимому, с индукцией образования интерферона. Прерывает репликацию вирусов на ранних стадиях, вызывает выход вириона из капсида, тем самым не допуская его проникновение в клетки. Это обусловлено селективным дозозависимым ингибированием фосфорилирующей киназы Р. Взаимодействует со структурами вируса, изменяя различные фазы вирусного цикла, что сопровождается необратимой инактивацией вирусных частиц (находящихся в свободном состоянии вне клеток), блокированием внедрения активных вирусных частиц через клеточную мембрану внутрь клетки, а также нарушением способности вирусов к синтезу новых структурных компонентов. Ингибирует вирусы в концентрациях, нетоксичных для нормально функционирующих клеток. Штаммы вирусов, резистентные к ацикловиру и йодоуридину, высокочувствительны к глицирризиновой кислоте. Оказывает также противовоспалительное, анальгезирующее и улучшающее регенерацию тканей действие как при ранних проявлениях вирусной инфекции, так и при язвенных формах.

([http://www.vidal.ru/poisk\\_preparatov/act\\_1347.htm](http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/act_1347.htm)).

Таким образом, осуществляется разнонаправленное противовирусное действие: прерывание репликации вируса на ранних стадиях, стимуляция выхода вириона из капсида, индукция образования интерферона, а также подавление вторичной микрофлоры и воспаления в области поражения и ускорение эпителизации.

Для приготовления композиции используют субстанции, полученные из измельченного растительного сырья путем экстракции с последующей очисткой и сушкой и, по необходимости, этерификацией или гидролизом.

Неожиданно обнаружено, что тритерпеновые кислоты и их производные: бетулиновая кислота и, в особенности, глицирризиновая кислота в виде соли и бета-циклодекстрин могут быть включены в состав стабильной композиции, обладающей способностью

проникать в ядра инфицированных клеток и нивелировать побочные эффекты со стороны эндокринной системы при использовании тритерпеновых кислот.

Композицию по настоящему изобретению обычно изготавливают общепринятыми способами, используя твердые или жидкие приемлемые носители или эксципиенты, выбранные из эмульгаторов, диспергирующих агентов, консервантов, ароматизаторов, регуляторов рН, полимерных носителей и других эксципиентов, которые целесообразны для приготовления композиций для местного применения. Композиция по настоящему изобретению может быть приготовлена в форме помады, раствора для инъекций, глазных капель, суппозиториев, геля, крема, пасты, мази и тому подобного.

Дополнительными преимуществами указанной композиции являются снижение количества действующего вещества в два раза, уменьшения побочных явлений, а также удешевления продукта, повышенная стабильность, разнонаправленное противовирусное действие, удобство применения, а также легкость дозирования.

Заявленная композиция обладает стабильностью в отношении компонентов, входящих в ее состав, при длительном хранении, которая достигается путем иммобилизации компонентов на носителях, содержащихся в указанной композиции. В качестве указанных носителей могут быть использованы любые лецитины, циклодекстрины, фуллерены и полимеры, способные связываться с компонентами с образованием комплексов компонент-носитель. Примерами таких полимерных носителей являются камеди, поливинилпирролидон, каррагинаны, натрия альгинат, полиэтиленгликолевый эфир хитозана, натрий карбоксиметилцеллюлоза, полиакрилат, циклодекстрины, фуллерены, лецитины.

Активность заявленной композиции обусловлена активностью входящего в ее состав тритерпеновой кислотой или ее производными. Обнаружено, что композиция, содержащая тритерпеновую кислоту 0,5 мас.%, обладает стабильностью при ее длительном хранении, следовательно, заявленная композиция может быть использована для эффективной профилактики ДНК- и РНК-содержащих вирусов, таких как вирусы гриппа, онковирусы, вирус гепатита С, герпес, опоясывающий лишай.

Настоящее изобретение иллюстрируется следующими примерами.

#### ПРИМЕР 1

Композиция в виде геля на основе глицирризината аммония имеет следующий состав:

	глицирризинат аммония	0,5
	β-циклодекстрин	5,0
	эмульгатор	0,5
35	консервант	1,0
	лизоцим	5,0
	полимерный носитель	1,0
	регулятор рН	1,0
	вода деминерализованная	86,00

Указанную композицию готовят по следующей методике. В деминерализованной воде растворяют β-циклодекстрин, глицирризинат аммония, лизоцим, добавляют эмульгатор, консервант, полимерный носитель, регулятор рН. Полученный гель перемешивают, вакуумируют и гомогенизируют.

#### ПРИМЕР 2

Композиция в виде суппозиториев на основе бетулиновой кислоты имеет следующий состав:

	бетулиновая кислота	0,5
	β-циклодекстрин	5,0

	эмульгатор	0,5
	консервант	1,0
	сангвиритрин	5,0
	полимерный носитель	1,0
5	суппозиторная основа	80,5
	регулятор pH	1,0
	вода деминерализованная	5,5

Указанную композицию готовят по следующей методике. Расплавляют суппозиторную основу при температуре 40°C, в деминерализованной воде растворяют β-циклодекстрин, бетулиновую киислоту, сангвиритрин, добавляют эмульгатор, консервант, полимерный носитель, регулятор pH. Полученную массу перемешивают, гомогенизируют и выливают в форму и охлаждают.

### ПРИМЕР 3

Оценка стабильности тритерпеновой кислоты

Для оценки стабильности тритерпеновой кислоты, была проведена сравнительная оценка сохранения тритерпеновой кислоты в композиции (на примере геля). Определение содержания тритерпеновой проводили методом неводного титрования.

Результаты приведены в следующей таблице.

Исследуемые образцы	Основные ингредиенты	Стабильность при хранении
1	2	3
Гель №1	Согласно Примеру 1	Содержание тритерпеновой кислоты 99% в течение 5 лет наблюдения
Гель №2	Согласно Примеру 1 (без β-циклодекстрина)	Содержание тритерпеновой кислоты 70% в течение 5 лет наблюдения

Как видно из представленной таблицы, использование полимерных носителей и стабилизаторов в композиции позволяет получить стабильные композиции с сохранением тритерпеновой кислоты в течение 5-х лет наблюдения. Аналогичные данные получены при изучении стабильности композиции из ПРИМЕРА 2.

### ПРИМЕР 4

Оценка эффективности композиции в отношении вирусов простого герпеса и вируса Varicella zoster

Для оценки эффективности композиции было проведено открытое сравнительное исследование композиции из ПРИМЕРА 1. В исследовании принимали участие 39 пациентов в возрасте от 18 до 45 лет, имеющих клинические проявления герпесвирусной инфекции. По полу группа разделилась следующим образом: мужчины - 11 человек, женщины - 28 человек. Давность заболевания варьировала от 2 лет до 12 лет. При этом у подавляющего большинства пациентов отмечалось легкое и среднетяжелое течение герпетической инфекции - 2-3 раза в год - 14 человек, 4-6 раз в год - у 22 и 6-8 раз в год у 3 пациентов.

Среди женщин в наблюдаемой группе орофациальные проявления отмечались у 18, генитальная локализация у 10 человек. В группе мужчин у 7 пациентов зарегистрирован генитальный герпес и герпес зостер, и у 4 наблюдаемых отмечалось поражение в зоне лица. При этом у 7 человек (мужчин - 2, женщин - 5) отмечалось присоединение к проявлениям герпеса условно-патогенной бактериальной флоры с развитием осложнений в виде стрепто-стафилодермии.

У большинства пациентов регистрировалась небольшая площадь поражения, составляющая от 0,5 до 1,0 см у 29 человек, очаги площадью 1,5 см у 9 наблюдаемых.

В группе сравнения находились 11 пациентов с проявлениями герпетической инфекции, получавшие наружную терапию кремом «Ацикловир». По полу группа сравнения



разделилась следующим образом: мужчин было 7, женщин 4 человека. Проявления герпеса у 4 мужчин находились в генитальной локализации, у 7 мужчин в генитальной и поясничной области, у 1 женщины герпес также имел генитальную локализацию, и у 3 женщин наблюдались орофациальные герпетические высыпания. По тяжести течения 8 пациентов контрольной группы имели легкое течение, 3 - средней степени тяжести.

До начала лечения и через 4 недели после окончания терапии всем пациентам были выполнены следующие исследования:

- Опрос и осмотр;
- Исследование материала из очага поражения с помощью полимеразной цепной реакции для выявления вируса простого герпеса человека;
- Исследование соскобов из урогенитального тракта для выявления хламидий, мико- и уреаплазм (при поражении урогенитального тракта) ;
- Тестирование сыворотки крови на сифилис; исследование на ВИЧ после проведения дотестового собеседования;
- Клинический анализ крови.

Всем пациентам после получения информированного согласия для наружного лечения была назначена композиция из ПРИМЕРА 1 4-6 аппликаций в сутки, трем пациентам с тяжелым течением одновременно проводилась системная терапия препаратами ациклических нуклеозидов течение 5 дней. В группе сравнения пациенты получали наружную терапию кремом «Ацикловир» 6 аппликаций в сутки.

Лечение закончил 31 пациент. 8 пациентов после достижения ремиссии не явились для последующего наблюдения. Большинство из наблюдаемых пациентов (28 человек) отмечали хорошую переносимость препарата. В процессе наблюдения ни у одного из пациентов не отмечалось аллергических реакций на композицию из ПРИМЕРА 1. Положительный эффект от применения композиции из ПРИМЕРА 1 наблюдался у всех пациентов и выражался в ускорении эпителизации очагов и влиянии на условно-патогенную бактериальную флору с разрешением инфекционных осложнений.

При осмотре пациентов основной группы на фоне проводимого лечения положительный клинический эффект отмечался у большинства наблюдаемых в виде прекращения новых высыпаний в среднем на  $3\pm 1,2$  день, начало эпителизации на  $6\pm 2,1$  день, полная эпителизация наблюдалась к  $11\pm 2,3$  дню. Сроки эпителизации зависели от размеров первоначального очага и степени тяжести течения герпетической инфекции. Положительный лечебный эффект получен также у пациентов с бактериальными осложнениями герпетической инфекции, что, вероятно, обусловлено входящими в состав действующими компонентами. Обращает на себя внимание тот факт, что достаточно хорошие результаты получены у пациентов с тяжелым течением герпетической инфекции. При этом сроки эпителизации очагов у этих пациентов были сравнимы с группой пациентов, имеющих легкое течение герпеса.

В группе пациентов, где применялся крем «Ацикловир» получены сходные результаты по срокам прекращения появления новых высыпаний ( $6\pm 1,4$  дня), по времени начала эпителизации ( $9\pm 2,3$  дня), тогда как полная эпителизация очагов высыпаний наступала медленнее и составила  $18\pm 2,1$  дней. Общеклиническое обследование, проведенное до начала лечения отклонений от нормы не выявило как у лиц основной группы, так и в группе сравнения.

Таким образом, исследование, проведенное на небольшой группе пациентов, позволяет сделать следующие выводы:

1. Установлено, что использование композиции из ПРИМЕРА 1 возможно при лечении поражений, вызванных вирусом герпеса 1, 2 типа и вирусом *Varicella zoster*.

2. Препарат хорошо переносится пациентами.

3. Побочные явления в зоне нанесения композиции из ПРИМЕРА 1 в виде аллергических реакций при проведении исследования не встречались.

4. Возможно применение композиции из ПРИМЕРА 1 при бактериальных осложнениях герпетической инфекции, что обусловлено наличием в его составе компонентов, обладающих противомикробным действием.

5. Применение композиции из ПРИМЕРА 1 способствует более быстрой эпителизации очагов по сравнению с применением крема «Ацикловир».

6. Композиция из ПРИМЕРА 1 также может использоваться в комбинированной терапии пациентов с тяжелым течением рецидивирующей герпетической инфекции, способствуя при этом более быстрой эпителизации.

7. Ввиду того, что активные компоненты воздействуют на ДНК вирусов - причину заболеваний, вызываемых ДНК-содержащими вирусами, можно сделать вывод об эффективности композиции в отношении лечения и профилактики заболеваний, вызываемых вирусами герпеса, опоясывающего лишая, папилломы человека.

Аналогичные данные получены при испытании композиции из ПРИМЕРА 2.

#### ПРИМЕР 5

Оценка эффективности композиции в отношении онковирусов на примере лечения меланомы

20 Фармакологическую эффективность полученных композиций из ПРИМЕРОВ 1-2 изучали на белых мышах, которым подкожно перевивали опухоль меланому В 16. Животных разделяли на 3 группы. Первую контрольную группу составляли животные, не получавшие препарат. Животным со второй и третьей группы трижды в сутки вводили: вторая группа - гель, согласно ПРИМЕРУ 1, третья группа - четвертая группа - суппозитории, согласно ПРИМЕРУ 2. Препараты начинали применять через 48 часов после перевивки опухоли в течение 10 дней. Измерение объема опухолей проводили на 3, 7, 10 и 13 дни после окончания лечения. По результатам измерений рассчитывали показатель торможение роста опухоли (ТРО), который вычисляли по формуле

$$\text{ТРО}(\%) = (V_k - V_o) / V_k \times 100,$$

30 где  $V_k$  и  $V_o$  - средний объем опухолей (мм<sup>3</sup>) в контрольной и опытной группах, который определялся как произведение размеров трех перпендикулярных диаметров опухолевого узла. Увеличение продолжительности жизни (УПЖ) леченных животных по сравнению с контролем вычисляли по формуле

$$\text{УПЖ}\% = (M_o - M_k) / M_k \times 100,$$

35 где  $M_o$  и  $M_k$  - средняя продолжительность жизни (сутки) в опытных и контрольных группах животных.

Активными в противоопухолевом отношении считали препараты, вызывающие торможение роста опухоли 50% в течение 7 дней после окончания лечения. О токсическом действии препаратов судили по числу павших животных до начала гибели мышей в контрольной группе. Статистическую обработку полученных данных проводили по методу Фишера-Стьюдента. Различия сравниваемых величин считали достоверным при  $p=0,05$ . Результаты оценки противоопухолевой активности композиций из ПРИМЕРОВ 1-2 в отношении перевиваемой опухоли мышей - меланомы В 16 распределились следующим образом: выявлено, что непосредственно после окончания 45 лечения наблюдается торможение роста опухоли в 2-3 группах по сравнению с контрольной группой животных; максимальный эффект получен у композиции из ПРИМЕРА 1 при ежедневном трехразовом применении в течение 10 дней: 80% ТРО непосредственно после окончания лечения, 67% ТРО в течение 7 дней и сохранение

более 50% ТРО в течение 13 дней. Несколько меньшим эффектом обладали композиции из ПРИМЕРА 2: 75% ТРО непосредственно после окончания лечения, 60% ТРО в течение 7 дней и сохранение более 50% ТРО в течение 13 дней. Гибели от токсичности ни в одной группе леченных животных не отмечено. Таким образом, на основании полученных данных, можно сделать вывод о противовирусном действии композиций из ПРИМЕРОВ 1-2 в отношении онковирусов.

#### ПРИМЕР 6

Оценка эффективности композиции в отношении вируса гриппа

Для оценки эффективности композиции было проведено исследование композиции из ПРИМЕРА 2. В исследовании принимали участие 50 пациентов в возрасте от 18 до 50 лет, имеющих клинические проявления гриппа. 25 пациентам ректально вводили трижды в день в течение 7 дней композицию из ПРИМЕРА 2, 25 пациентам было назначено симптоматическое лечение. В данном исследовании выявлены следующие клинические эффекты композиции из ПРИМЕРА 2: отмечено ускорение купирования лихорадки и преобладание во всех возрастных группах критического типа снижения температуры (в среднем у 53% пациентов). Этот эффект объясняется противовирусным действием композиции и подтверждается в сокращении длительности выявления вирусного антигена в мазках со слизистой оболочки носа. Достоверно сокращается длительность насморка и кашля. Выраженная клиническая эффективность композиции из ПРИМЕРА 2 сопровождалась протективным эффектом в отношении последующих заболеваний в течение 6 месяцев. Число эпизодов гриппа на одного наблюдаемого пациента оказалось в 3 раза меньше у получавших терапию композиции из ПРИМЕРА 2. Важным преимуществом терапии композицией из ПРИМЕРА 2 явился профилактический эффект в отношении наслоения вторичной бактериальной флоры: у получавших композицию из ПРИМЕРА 2 осложнения регистрировались достоверно реже (23,7%) в отличие от группы сравнения (45%) ( $p < 0,05$ ). Оценка трансформации формы ринита в гнойный достоверно подтвердила указанный эффект - 7,9% на фоне терапии композицией из ПРИМЕРА 2 и 20% - группа сравнения.

Оценка противовирусного эффекта композиции из ПРИМЕРА 2 проводилась на основании данных ПЦР-диагностики, осуществляемой в 1-2-й и 5-6-й дни болезни. У половины пациентов, получавших композицию из ПРИМЕРА 2, этиологический агент на 5-6-й день болезни не обнаруживался, тогда как в группе сравнения - у трети больных ( $p < 0,05$ ).

Аналогичные данные получены при исследовании композиции из ПРИМЕРА 1.

Таким образом, на основании полученных данных, можно сделать вывод о противовирусном действии композиций из ПРИМЕРОВ 1-2 в отношении вируса гриппа.

#### ПРИМЕР 7

Оценка эффективности композиции в отношении вируса гепатита С

38 больных с гепатитом С, со среднетяжелыми формами заболевания получали композицию из ПРИМЕРА 2 на фоне обычной базисной терапии гепатитов. Состояние больных в процессе лечения оценивалось по биохимическим показателям и по динамике снижения клинических симптомов интоксикации. У больных всеми формами гепатитов, получавших композицию из ПРИМЕРА 2, по сравнению с такими же больными, получавшими только базисную терапию, значительно раньше исчезали тошнота, слабость, анорексия, желтуха - что в целом снижало количество койко-дней. В отличие от базисной терапии, при которой уровень билирубина, несмотря на некоторое первоначальное снижение, оставался все же повышенным, при приеме композиции из ПРИМЕРА 2 продолжалась нормализация концентрации этого пигмента. К концу 10-

дневного курса лечения уровень билирубина у больных, получавших композицию из ПРИМЕРА 2, оказался в среднем в 2 раза ниже, чем только при базисной терапии, что указывает на более интенсивное восстановление функции печени. Активность аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз у больных с острыми вирусными гепатитами, получавших композицию из ПРИМЕРА 2, как правило, была ниже, чем при базисной терапии. Аналогичные данные получены при исследовании композиции из ПРИМЕРА 1. Таким образом, на основании полученных данных, можно сделать вывод о противовирусном действии композиций из ПРИМЕРОВ 1-2 в отношении вируса гепатита С.

#### Формула изобретения

1. Композиция, обладающая противовирусной активностью, включающая глицирризинат аммония,  $\beta$ -циклодекстрин, эмульгатор, консервант, лизоцим, полимерный носитель, регулятор pH, воду деминерализованную, при следующем соотношении компонентов, в мас. %:

глицирризинат аммония	0,5
$\beta$ -циклодекстрин	5,0
эмульгатор	0,5
консервант	1,0
лизоцим	5,0
полимерный носитель	1,0
регулятор pH	1,0
вода деминерализованная	86,00

2. Композиция, обладающая противовирусной активностью, включающая бетулиновую кислоту,  $\beta$ -циклодекстрин, эмульгатор, консервант, сангвиритрин, полимерный носитель, суппозиторную основу, регулятор pH, воду деминерализованную, при следующем соотношении компонентов, в мас. %:

бетулиновая кислота	0,5
$\beta$ -циклодекстрин	5,0
эмульгатор	0,5
консервант	1,0
сангвиритрин	5,0
полимерный носитель	1,0
суппозиторная основа	80,5
регулятор pH	1,0
вода деминерализованная	5,5