



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **107464** (13) **U**  
(51) МПК

**A61K 31/522** (2006.01)

**A61K 36/61** (2006.01)

**A61K 36/53** (2006.01)

**A61K 9/02** (2006.01)

**A61P 31/22** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

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

(21) Номер заявки: **u 2015 11570**

(22) Дата подання заявки: **23.11.2015**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **10.06.2016**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **10.06.2016, Бюл.№ 11**

(72) Винахідник(и):

**Левачкова Юлія Валентинівна (UA),  
Литвинова Олександра Миколаївна (UA),  
Черних Владислава Валентинівна (UA),  
Зайченко Ганна Володимирівна (UA),  
Сініцина Оксана Сергіївна (UA),  
Чушенко Валентина Миколаївна (UA)**

(73) Власник(и):

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ,  
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)**

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ У ФОРМІ СУПОЗИТОРІЇВ (ПЕСАРІЇВ) ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ГЕНІТАЛЬНОЇ ФОРМИ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ**

(57) Реферат:

Фармацевтична композиція у формі супозиторіїв (песаріїв) для лікування та профілактики генітальної форми герпесвірусної інфекції з вмістом компонентів синтетичного та рослинного походження як діючих речовин та супозиторної основи. Композиція містить у рівній кількості ацикловір, ефірну олію чайного дерева та ефірну олію чабрецю. Компонентами супозиторної основи є вітепсол, лецитин, вода очищена.

**UA 107464 U**



Корисна модель належить до фармації та медицини, зокрема до фармацевтичних композицій комбінованого складу у формі супозиторіїв (песаріїв) для використання у гінекології, і призначена для лікування та профілактики генітальної форми герпесвірусної інфекції.

5 На сьогодні існує безліч методів лікування генітального герпесу (ГГ), проте жоден з них не забезпечує елімінацію вірусу простого герпесу (ВПГ) з організму людини. Клітини нервової системи залишаються резервуаром ВПГ, що призводить до рецидиву захворювання. Існуючі методи лікування направлені перш за все на запобігання розвитку чи відновлення порушень, викликаних його активацією в організмі [1].

10 Найчастіше для лікування ВПГ I та II типу застосовуються противірусні монопрепарати синтетичного походження, які досить часто виявляють як місцеві, так і системні алергічні реакції [2]. Ефект противірусної терапії носить, як правило, короточасний характер. А отже, лікування генітального герпесу вимагає комплексного підходу.

15 Комбіноване використання противірусних препаратів (ПВП), що мають різну хімічну структуру й принципово різний механізм дії, приводить до посилення антивірусного ефекту адитивного або синергічного характеру й дозволяє знизити токсичний вплив основного препарату за рахунок адекватної противірусної дії комбінацій у менших концентраціях у порівнянні з використанням кожного з'єднання окремо. Крім того, комбіноване застосування ПВП із різним механізмом дії знижує або запобігає ймовірності появи інгібіторорезистентних мутантів вірусів.

20 На ринку України протигерпетичні засоби, у переважній більшості, представлені синтетичними монопрепаратами з високою терапевтичною ефективністю, які, як правило, мають широкий спектр токсикологічних властивостей [4, 3]. Перелік засобів рослинного походження є вкрай обмеженим, а для місцевого лікування герпетичної хвороби - зовсім відсутній. А ось кількість вітчизняних ПВП комбінованого складу є недостатньою, що обумовлює необхідність створення подібних лікарських засобів. Саме тому є доцільним створення нових комбінованих засобів з рослинними компонентами для місцевого лікування герпетичних інфекцій, і розширення переліку рослин, що можуть бути використані з цією метою [5].

30 Поєднання двох чи більше субстанцій в одній лікарській формі дозволяє на основі наявного асортименту фармакологічних засобів створювати практично нові, більш ефективні та нешкідливі препарати місцевої дії [6].

Прототипом за противірусною дією є відомий препарат синтетичного походження - ацикловір [7], який призначений для лікування інфекцій шкіри і слизових оболонок, спричинених вірусом простого герпесу, герпесу губ, статевих органів. До недоліків зазначеного засобу можна віднести вузькоспрямовану фармакологічну дію, а також можливість розвитку ряду побічних алергічних реакцій, таких як свербіж, висипи на шкірі, нудота, діарея, головний біль.

35 Відомий ПВП рослинного походження у вигляді ректальних супозиторіїв "Панавір" [8], що містить очищений екстракт з пагонів рослини *Solanum tuberosum*, показаний при герпесвірусній інфекції різної локалізації, в тому числі ГГ. Недоліком цього засобу є те, що він протипоказаний при вагітності та лактації, при захворюванні нирок, селезінки, дитячий вік до 12 років, підвищена чутливість до складових препарату.

40 Задача корисної моделі полягає у створенні фармацевтичної композиції у формі супозиторіїв (песаріїв) для лікування та профілактики генітальної форми герпесвірусної інфекції, яка завдяки поєднанню в одній лікарській формі компонентів синтетичного та рослинного походження при використанні збалансованої основи дозволяє отримати широкий спектр фармакологічної дії препарату при мінімальній побічній дії, зручності у використанні та високій біодоступності.

50 Поставлена задача вирішується тим, що фармацевтична композиція у формі супозиторіїв (песаріїв) для лікування та профілактики генітальної форми герпесвірусної інфекції з вмістом компонентів синтетичного та рослинного походження, як діючих речовин, та супозиторної основи, згідно з корисною моделлю містить у своєму складі у рівній кількості ацикловір, олію чайного дерева та ефірну олію чабрецю, при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

ацикловір	4,5-5,5
ефірна олія чайного дерева	4,5-5,5
ефірна олія чабрецю	4,5-5,5
супозиторна основа	до 100,0.

Відповідно до корисної моделі один супозиторій (песарій) заявленої фармацевтичної композиції містить компоненти при співвідношенні (г):

ацикловір	0,135-0,165
ефірна олія чайного дерева	0,135-0,165
ефірна олія чабрецю	0,135-0,165

вітепсол	2,01-1,79
лецетин	0,135-0,165
вода очищена	0,45- 0,55мл.

Корисною моделлю передбачено, що компонентами супозиторної основи є вітепсол, лецитин, вода очищена.

Відповідно до корисної моделі оптимальний варіант заявленої фармацевтичної композиції має наступний склад (г):

ацикловір	0,15
ефірна олія чайного дерева	0,15
ефірна олія чабрецю	0,15
вітепсол	1,90
лецетин	0,15
вода очищена	0,5 мл.

5 Кількісний вміст ацикловіру, ефірної олії чайного дерева та ефірної олії чабрецю, як діючих речовин, заявленої фармацевтичної композиції визначений експериментальним шляхом. При зменшенні кількості діючих речовин до 0,135 г призводить до зниження фармакологічної активності засобу в цілому. Збільшення вмісту діючих речовин понад 0,165 г не призводить до суттєвого зростання терапевтичної дії і є економічно недоцільним.

10 На вивільнення та біодоступність активних компонентів супозиторіїв в основному впливає основа. Винахідниками експериментально визначено збалансований якісний та кількісний склад компонентів основи заявленого засобу. Зміна їх кількісного вмісту може призвести до порушення фізико-хімічних, технологічних, біофармацевтичних та фармакологічних властивостей заявленої фармацевтичної композиції у формі супозиторіїв (песаріїв).

15 Як супозиторну основу використали гідрофобну основу - вітепсол, як найбільш прийнятну, адже гідрофільна основа, в даному випадку, є недоцільною з точки зору фармакотерапії ГГ.

20 Проведені авторами дослідження дозволили визначити найбільш оптимальну супозиторну основу наступного складу: вітепсол, лецитин, вода очищена. Як емульгатор в основу введений лецитин, продукт рослинного походження, до складу якого входять гліцерин, ди- та тригліцериди, які сприяють транспорту ацикловіру через слизові оболонки, що значно підсилює протівірусний ефект.

Такий склад супозиторної основи забезпечує ефективну терапевтичну дію засобу, сприяє вивільненню та проникненню у тканини активних діючих речовин, дозволяє одержати супозиторії з необхідними терапевтичними і біофармацевтичними властивостями.

25 До складу заявленої фармацевтичної композиції входять відомі, дозволені до використання в медичній практиці компоненти, проте їх якісне та кількісне співвідношення є новим і не відомим з джерел інформації, і забезпечує виникнення неочевидного ефекту взаємного потенціювання дії активних речовин засобу.

30 Корисну модель здійснюють наступним чином. Задану кількість ацикловіру розтирали у ступці протягом 3-х хвилин. Відважений лецитин поміщали у фарфорову чашку і заливали необхідною кількістю води очищеної з температурою  $30,0 \pm 5,0$  °С, і перемішували до однорідної гелеподібної маси.

35 Необхідну кількість вітепсолу розплавляли у фарфоровій чашці на водяній бані, охолоджували і до напівохолодженої основи при перемішуванні додавали розраховану кількість ефірної олії чайного дерева та ефірної олії чабрецю.

До ацикловіру в ступці поступово додавали гелеподібну масу лецитину, ретельно перемішували; потім додавали основу з оліями при перемішуванні до одержання однорідної супозиторної маси. Одержану супозиторну масу підігрівали, за необхідністю, і розливали у контурну упаковку з полівінілхлоридної плівки.

40 Кінцевий продукт являє собою супозиторії (песарії), торпедоподібної форми, білого кольору з злегка жовтуватим відтінком, зі специфічним запахом, масою 3,0 г. Термін зберігання 2 роки.

Корисна модель ілюструється прикладами.

45 Приклад 1. Розрахункова маса компонентів заявленої фармацевтичної композиції без урахування технологічних витрат складала 150 г ацикловіру, 150 г ефірної олії чайного дерева, 150 г ефірної олії чабрецю, 1900 г вітепсолу, 150 г лецитину і 500 мл води очищеної. Для виготовлення супозиторіїв (песаріїв) відважують зазначені інгредієнти зі збільшення маси на відсоток технологічних витрат.

50 Ацикловір розтирають у ступці протягом 3 хв. Лецитин поміщають у фарфорову чашку і заливають водою очищеною з температурою  $30,0 \pm 2,5$  °С, перемішують до отримання однорідної гелеподібної маси. Вітепсол розплавляють у фарфоровій чашці на водяній бані,

охолоджують і до напівохолодженої основи, при перемішуванні, додають ефірну олію чайного дерева та ефірну олію чабрецю.

До ацикловіру в ступці поступово додають гелеподібну масу лецитину, ретельно перемішують, потім додають основу з ефірними оліями, при перемішуванні, до одержання однорідної супозиторної маси. Одержану супозиторну масу підігрівають, за необхідністю, і розливають у контурну упаковку з полівінілхлоридної плівки.

Отримують 1000 супозиторіїв (песаріїв) масою 3,0 г зі складом компонентів на 1 супозиторій, г:

ацикловір	0,15
ефірна олія чайного дерева	0,15
ефірна олія чабрецю	0,15
вітепсол	1,90
лецетин	0,15
вода очищена	0,5 мл.

Зазначений склад заявленої фармацевтичної композиції у формі супозиторіїв (песаріїв) є оптимальним за фармакологічними та технологічними властивостями.

Приклад 2. Дослідження противірусної дії заявленої фармацевтичної композиції у формі супозиторіїв (песаріїв) проводили в лабораторії експериментальної хіміотерапії вірусних інфекцій ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського" (м. Київ) методами *in vitro* та *in vivo*.

Метод *in vitro* [9]. Для вивчення антивірусної активності препаратів використовували перещеплювану культуру клітин Vero. Клітини вирощували в плашках на середовищі RPMI-1640+10 % фетальної сироватки при температурі 37 °С в термостаті з подачею CO<sub>2</sub>.

Використовували вірус герпесу II типу штам ВН, інфекційний титр 9,0 Іg ТЦД<sub>50</sub>.

Для вивчення антивірусної активності препаратів відбирали добові культури клітин Vero із суцільним моношаром клітин. Середовище росту зливали, на моношар клітин додавали досліджувані препарати (3 зразки супозиторіїв та референтний препарат ацикловір у різних концентраціях. Через 1 годину контакту додавали вірус герпесу в дозі 100 ТЦД<sub>50</sub>. Культури інкубували в термостаті з подачею CO<sub>2</sub> протягом 5 діб, щодня контролюючи за допомогою мікроскопа і відмічаючи репродукцію вірусу по цитопатичній дії ВПГ на клітини Vero у порівнянні з контрольними культурами, де моношар не піддавався ніяким впливам. Вивчення проводили за профілактичною та лікувальною схемами.

Цитопатична дія ВПГ на клітини морфологічно проявляється в утворенні симпластів або округлих клітин у сполученні з проліферацією і появою гігантських багатоядерних клітин.

Через 3 доби збирали культуральне середовище з лунок плашок і в ньому визначали інфекційний титр у кожній пробі при введенні препаратів.

Результати репродукції ВПГ-II при введенні препаратів подані в таблицях 1 та 2.

Аналіз даних табл. 1 і 2 свідчить про те, що всі розведення препаратів були ефективними інгібіторами репродукції вірусу герпесу II типу при профілактичній та лікувальній схемі досліду ED<sub>50</sub> для препарату № 1 дорівнювало 1:64000, при цьому інгібіція репродукції вірусу герпесу II типу була від 6,0 до 9,0 Іg ID<sub>50</sub>.

Таблиця 1

ED<sub>50</sub> препаратів по відношенню до вірусу герпесу (профілактична схема)

Розведення препаратів	Назва препаратів та їх вплив на інфекційний титр вірусу герпесу в Іg ID <sub>50</sub>			
	Супозиторій № 1	Супозиторій № 2	Супозиторій № 3	Ацикловір
1:4000	0	0	0	3,0
1:8000	0,5	0	0	4,0
1:16000	2,5	0	1,0	4,0
1:32000	2,5	1,5	1,5	3,0
1:64000	2,0	2,5	3,0	5,0
Контроль вірусу	9,0	9,0	9,0	9,0

Таблиця 2

ED<sub>50</sub> препаратів по відношенню до вірусу герпесу (лікувальна схема)

Розведення препаратів	Назва препаратів та їх вплив на інфекційний титр вірусу герпесу в lg ID <sub>50</sub>			
	Супозиторій № 1	Супозиторій № 2	Супозиторій № 3	Ацикловір
1:4000	4,0	3,0	4,0	2,0
1:8000	4,0	3,0	3,0	3,0
1:16000	2,0	3,0	2,0	3,0
1:32000	3,0	3,0	3,0	1,0
1:64000	1,0	4,0	3,0	3,0
Контроль вірусу	9,0	9,0	9,0	9,0

5 Антивірусну активність заявленої фармацевтичної композиції у формі супозиторіїв (песаріїв) досліджували в експерименті *in vivo* на моделі генітального герпесу у морських свинок [10]. Лікування з використанням супозиторіїв та супозиторної маси з ацикловіром починали через 24 години після інфікування тварин. Всього до дослідження було залучено 5 груп тварин: перша - 1 - тварини, яких інфікували вірусом герпесу та не лікували (вірус герпесу); друга - тварини, яких інфікували вірусом герпесу і лікували введенням супозиторіїв (системна терапія); третя - тварини, яких інфікували вірусом герпесу і лікували супозиторною масою з ацикловіром (місцева терапія); четверта - тварини, яких інфікували вірусом герпесу і лікували супозиторіями і супозиторною масою з ацикловіром (лікувальна схема); п'ята - тварини, яким вводили супозиторії за 24 години до інфікування вірусом герпесу (профілактична схема).

10 Критеріями оцінки важкості інфекційного процесу слугували площа і ступінь специфічних уражень, наявність набряку, гіперемії, висипання, виділення. Максимальна вираженість кожної ознаки складала 4 бали. Спостереження за тваринами проводили протягом 10 діб. Кожна група досліджуваних тварин складалася з 5 тварин.

15 Одержані результати дослідження ефективності препаратів на моделі генітального герпесу у морських свинок наведені у таблиці 3.

20 Дані табл. 3 свідчать, що використання заявлених супозиторіїв 1 раз на добу протягом 5 днів знижувала вираженість симптоматики ГГ (СІВ3) до 22,0 балів, що відповідає індексу лікувальної дії (терапевтичний ефект) на рівні 56,0 % і достовірно скорочувало тривалість захворювання.

25 Застосування супозиторної маси привело до зниження симптоматики до рівня 12,0 балів, терапевтичний ефект складав - 76,4 %, тривалість захворювання у тварин була 5 діб, що статистично достовірно за всіма параметрами і вказує на ефективність препарату в даній формі препарату.

При використанні комбінованої схеми лікування супозиторною масою та супозиторіями термін захворювання становив 5 діб, а індекс лікувальної дії 64,7 %.

30 При профілактичній схемі лікування - введення супозиторіїв за 24 години до інфікування вірусом герпесу захворювання не розвивалося упродовж досліджуваного періоду спостереження (10 діб).

Таблиця 3

Ефективність препаратів на моделі генітального герпесу у морських свинок

Вплив	Тривалість захворювання, (доба)	СІВ3, бали	Індекс лікувальної дії, %
Вірус герпесу	15,0*	51,0	
Системна терапія	9,0*	22,0	56,0
Місцева терапія	5,0*	12,0	76,4
Лікувальна схема	5,0*	18,0	64,7
Профілактична схема	0,0*	0,0	100,0

Примітка: \* - зміна вірогідна відносно групи тварин, яких інфікували вірусом герпесу та не лікували (P<0,05).

В результаті проведених досліджень було доведено, що заявлена фармацевтична композиція у формі супозиторіїв (песаріїв) ацикловір є активним інгібітором репродукції вірусу герпесу II типу та ефективним профілактичним і лікувальним препаратом.

Таким чином, заявлено нову фармацевтичну композицію у формі вагінальних супозиторіїв (песаріїв) комбінованого складу, яка має виражену противірусну дію і призначена для лікування та профілактики генітального герпесу. Фармацевтична композиція складається з доступних до медичного застосування прийнятних компонентів і може бути одержана в умовах звичайного хіміко-фармацевтичного виробництва за простою технологією з використанням стандартного обладнання. Також супозиторії заявленого складу можуть бути виготовлені в умовах аптеки як екстемпоральна лікарська форма.

Заявлена фармацевтична композиція є перспективною для подальшого використання як лікарський засіб для лікування та профілактики генітальної форми герпесвірусної інфекції.

Джерела інформації:

1. Овчинникова Л. К., Овчинникова Е. А. Герпетическая инфекция // Российские аптеки. - 2008. - Т. 20. - С. 34-38.
2. Аковбян В. А. Генитальный герпес: современные проблемы и пути их решения / В. А. Аковбян, С. А. Масюкова, Е. Б. Владимировна // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2003. - № 1. - Т. 5. - С. 4-17.
3. Ершов Ф. И., Оспельникова Т. П. Современный арсенал антигерпетических лекарственных средств. Инфекции и антимикробная терапия. - 2001. - т. 3. - № 4. С. 2-11.
4. Levachkova Y. V. Relevance of development of new pessaries for comprehensive treatment of genital herpes / Y. V. Levachkova, O. M. Litvinova, G. V. Zaychenko et al // Сборник матер. IV международной науч.-практ. конф. "21 век: Фундаментальная наука и технология", 16-17 июня 2014 г. - North Charleston, USA. - Т. 2, 2014. - С. 136-137.
5. Левачкова Ю. В. Перспективы создания лекарственных препаратов с эфирными маслами для лечения генитального герпеса / Ю. В. Левачкова, А. Н. Литвинова, Т. Г. Ярных, В. Н. Чушенко // Фармация Казахстана. - 2015. - № 1. - С. 40-44.
6. Федоров С. М., Колиева М. Х., Резайкина А. В. Современные аспекты лечения герпетической инфекции // Вестник дерматологии и венерологии. 1994. № 4.
7. Компендиум. Лекарственные препараты 2013. Под ред. академика НАМН проф. В. Н. Коваленко. - К.: Морион. - 2013. - Т. 1. - С. Л-186.
8. Компендиум. Лекарственные препараты 2013. Под ред. академика, проф. В. Н. Коваленко. - К.: Морион. - 2013. - Т.1. - С. Л-1295.
9. Вивчення антивірусної дії потенційних лікарських засобів. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод, рек. / А. М. Щербінська, Н. С. Дяченко, С. А. Рибалко та ін. - К., 2001. - С. 371-395.
10. Разработка и практическое использование новых экспериментальных моделей разных форм герпетической инфекции / С. С. Маренникова, Г. Р. Мацевич, Э. В. Чекунова и др. // Вопросы вирусол. - 1986. - № 1. - С. 59-65.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Фармацевтична композиція у формі супозиторіїв (песаріїв) для лікування та профілактики генітальної форми герпесвірусної інфекції з вмістом компонентів синтетичного та рослинного походження як діючих речовин та супозиторної основи, яка **відрізняється** тим, що містить у рівній кількості ацикловір, ефірну олію чайного дерева та ефірну олію чабрецю, при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

ацикловір	4,5-5,5
ефірна олія чайного дерева	4,5-5,5
ефірна олія чабрецю	4,5-5,5
супозиторна основа	до 100,0.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що компонентами супозиторної основи є вітепсол, лецитин, вода очищена.

3. Фармацевтична композиція за пп. 1, 2, яка **відрізняється** тим, що один супозиторій (песарій) містить компоненти, при співвідношенні (г):

ацикловір	0,135-0,165
ефірна олія чайного дерева	0,135-0,165
ефірна олія чабрецю	0,135-0,165
вітепсол	2,01-1,79

лецитин	0,135-0,165
вода очищена	0,45-0,55 мл.

4. Фармацевтична композиція за пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що має наступний склад (г):

ацикловір	0,15
ефірна олія чайного дерева	0,15
ефірна олія чабрецю	0,15
вітепсол	1,90
лецитин	0,15
вода очищена	0,5 мл.

---

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601