



(51) МПК
A61K 31/522 (2006.01)
A61K 38/21 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2008113615/14, 07.04.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 07.04.2008

(43) Дата публикации заявки: 20.10.2009

(45) Опубликовано: 20.06.2010 Бюл. № 17

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **ДИДКОВСКИЙ Н.А. и др. Герпес-вирусная инфекция: клиническое значение и принципы терапии. Русский медицинский журнал, 2004, т.12, №7 [найден на сайте http://www.rmj.ru/articles_378.htm]. RU2197969 C1, 10.02.2003. RU 2180569 C2, 20.03.2002. UA 19682 U, 15.12.2006. ГУРЕВИЧ К.Г. Разработка систем интраназальной доставки лекарственных средств. (см. прод.)**

Адрес для переписки:
 344012, г.Ростов-на-Дону, ул. Юфимцева, 4/3,
 кв.27, М.Ю. Руденко

(72) Автор(ы):

**Руденко Михаил Юрьевич (RU),
 Симбирцев Андрей Семенович (RU),
 Руденко Ирина Евгеньевна (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Руденко Михаил Юрьевич (RU),
 Симбирцев Андрей Семенович (RU),
 Руденко Ирина Евгеньевна (RU)**

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА ПЕРВОГО И ВТОРОГО ТИПОВ, ЦИТОМЕГАЛОВИРУСОМ, ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА-БАРР

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к инфекционным болезням, и может быть использовано для лечения инфекций, вызванных вирусом простого герпеса первого и второго типов, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна-Барр. Для этого используют валацикловир и рекомбинантный человеческий интерферон 2 альфа. При этом валацикловир вводят в дозе 500 мг перорально по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 5-10 суток. Рекомбинантный человеческий интерферон 2

альфа вводят в дозе 3 миллиона МЕ, разведенный в 5 или 10 мл физиологического раствора, путем закапывания в каждый носовой ход 2 раза в сутки по 3 капли - 10 суток, затем по 2 капли - 10 суток и по 1 капле - 10 суток. Такой режим введения и дозирования рекомбинантного человеческого интерферона 2 альфа в сочетании с валацикловиром способствует повышению эндогенного образования интерферона, что позволяет сократить период активной фазы инфекции и увеличить длительность ремиссии.

(56) (продолжение):

Качественная клиническая практика, 2002, №1 [найден на сайте <http://medi.ru/doc/9920101.htm/>]. Интераль. Информация о препарате. Регистрационный номер Р №000697/01-2001 10.10.01, найден на сайте [http://www.e-apteka.ru/doc/Vidal_docs/drag_info_10660.asp]. KLEYMANN G. Novel agents and strategies to treat herpes simplex virus infections. Expert Opin. Investig. Drugs. 2003 Feb; 12(2), p.165-183, abstract.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
A61K 31/522 (2006.01)
A61K 38/21 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2008113615/14, 07.04.2008**
(24) Effective date for property rights:
07.04.2008
(43) Application published: **20.10.2009**
(45) Date of publication: **20.06.2010 Bull. 17**
Mail address:
**344012, g.Rostov-na-Donu, ul. Jufimtseva, 4/3,
kv.27, M.Ju. Rudenko**

(72) Inventor(s):
**Rudenko Mikhail Jur'evich (RU),
Simbirtsev Andrej Semenovich (RU),
Rudenko Irina Evgen'evna (RU)**
(73) Proprietor(s):
**Rudenko Mikhail Jur'evich (RU),
Simbirtsev Andrej Semenovich (RU),
Rudenko Irina Evgen'evna (RU)**

(54) METHOD OF TREATING INFECTIONS INDUCED BY HERPES SIMPLEX VIRUSES TYPE I AND II, CYTOMEGALOVIRUS AND EPSTEIN-BARR VIRUS

(57) Abstract:
FIELD: medicine.
SUBSTANCE: invention belongs to medicine, notably to infectious diseases and can be used for treatment of infections, induced by herpes simplex viruses type I and II, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus. For treatment are used valacyclovir and human recombinant interferon alpha 2. Valacyclovir via ingestion dose is 500 mg twice a day during 5 -10 days. Three million IU of human recombinant

interferon alpha 2, diluted in 5 or 10 ml of 0.9% sodium chloride solution is administered twice a day 3 drops into each nostril during 10 days, then 2 drops during 10 days and 1 drop during 10 days.
EFFECT: regimen of human recombinant interferon alpha 2 and valacyclovir administration and dosing aids in increasing of endogenous interferon production resulting in shorter period of infection active phase and longer remission.
1 ex

RU 2 391 981 C2

RU 2 391 981 C2

Изобретение относится к медицине, а именно к аллергологии и клинической иммунологии, инфекционным болезням, и может быть, в частности, использовано в практическом здравоохранении для лечения заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса первого и второго типов, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна-Барр.

Ведущее значение в патогенезе герпесвирусной инфекции принадлежит интерфероновому звену иммунной системы, о чем свидетельствуют проведенные рядом авторов исследования (Джумиго П.А., 1990 г., Куратулаев К.Н., 1991 г., Халдин А.А., 1995 г., Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И., 1997 г.).

Известен способ лечения с использованием комплексного этиологического и патогенетического лечения, направленного на угнетение репродукции вируса простого герпеса и на повышение иммунологической реактивности организма. В качестве противовирусных препаратов применяют ацикловир, фамцикловир, алпизарин, рибамидил, метисазон. Для иммунокоррекции используют интерлок, реаферон, полудан, неовир, ридостин, тактивин и др. (Владимирова Е.В. Герпетическая инфекция кожи и слизистых оболочек. Вестник дерматологии и венерологии, 1997; 2: 45-51).

Однако известные методы лечения обладают ограниченным положительным эффектом, т.к. увеличивают сроки ремиссии в 2-2.5 раза только у 75% больных.

Известен препарат неовир. Препарат вызывает при парентеральном введении быстрое образование в организме высоких титров эндогенных интерферонов. В результате в клетках формируется состояние резистентности к вирусам, а также индуцируются иммунные реакции, направленные на уничтожение вируса и пораженных клеток.

Однако при исследованиях выявлена способность вируса герпеса подавлять способность лимфоцитов *in vitro* вырабатывать альфа интерферон при применении индукторов интерферона, что ограничивает эффективность применение данного метода.

Известен способ пероральной терапии герпетических инфекций препаратом валацикловир (валтрекс). Использование данного препарата позволяет сократить длительность рецидива до 4.8 дней, но он не оказывает влияние на продолжительность ремиссии.

Наиболее близким к заявленному способу является способ лечения заболеваний, описанный в патенте РФ 2180569, где описан способ лечения с применением валтрекса по 0.5 г 2 раза в день, курс 5 дней, альфа 2-рекомбинантным интерфероном в виде свечей в течение 7-10 дней, противовирусные препараты назначают, начиная с 3-4 дня иммунотерапии, в течение 4-5 дней [Пат. РФ 2180569, А61К 31/56, А61К 31/7048, А61К 38/21, от 2002.03.20, Бюл.№19], однако недостатком способа является применение высоких доз интерферона в течение короткого времени, что не способствует повышению образования эндогенного интерферона.

Для достижения указанного результата - сокращения периода активной фазы инфекции и достижения длительных ремиссий у пациентов с заболеваниями, вызванными вирусом простого герпеса первого и второго типов, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна-Барр, требуется повышение синтеза эндогенного интерферона.

Указанная цель достигается путем комплексного применения противовирусного препарата валацикловира перорально и рекомбинантного человеческого интерферона 2 альфа интраназально в разведениях.

Способ осуществляется следующим образом: пациентам при первичном

инфицировании или при рецидиве заболеваний, вызванных вирусами герпетической группы, назначают валацикловир 0.5 г 2 раза в день в течение 5-10 дней, курсовая доза 5-10 г, одновременно назначают рекомбинантный человеческий интерферон 2 альфа по 3 миллиона международных единиц, интраназально, 2 раза в сутки с последовательным снижением концентрации вводимого интерферона в течение 6 недель (непосредственно перед интраназальным применением препарат разводится последовательно в 5 мл, 10 мл физиологического раствора).

Результаты сравнительного анализа клинических лабораторных иммунологических показателей до и после лечения свидетельствуют о том, что под влиянием терапии уменьшается продолжительность периода высыпаний, площади высыпаний, увеличивается длительность периода ремиссии, происходит оптимизация цитокинового статуса с повышением синтеза эндогенного интерферона.

Заявляемым способом пролечено более 300 больных. Следующий пример иллюстрирует применение данного способа.

Пациент И., 40 лет, обратился в клинику 05.11.2007 с жалобами на частые, более одного раза в месяц, упорные, длительные герпетические высыпания, локализующиеся на коже лица, туловища, полости рта. Купирования высыпаний противовирусными препаратами не происходило, отмечалось только сдерживание распространения инфекции на фоне длительных курсов препаратов группы ацикловира.

Больному было проведено полное клиническое обследование, использованы лабораторные методы, включавшие серологическое обследование (CMV IgG; IgM, HSV_{1,2} IgG; IgM; авидность, EBV IgM VCA; IgG EA, IgG EBNA), ПЦР на HSV, CMV, EBV (забор материала: крови, слюны, отделяемого пузырьков и эрозий), иммунологическое исследование (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, IRI, CD16⁺, CD3⁺; CD25⁺, CD3⁺; CD95⁺, CD3⁺; HLADR⁺, НСТ спонт., НСТ стим., Кст, CD20, IgA, IgM, IgG, ЦИК), оценка цитокинового статуса.

При осмотре были обнаружены эрозии с геморрагическими корками, на нижней губе, пятна и невскрывшиеся везикулы, с зоной гиперемии на спине, сгибательных поверхностях конечностей, лучезапястной области, ладонях, в полости рта. Группы элементов болезненные, до 1 см в диаметре. Регионарные лимфатические узлы увеличены, температура тела 37.1°C.

По результатам обследования обнаружено (HSV_{1,2} IgG - 16.51; IgM - 1.27; авидность - 42%, CMV IgG - 125.9; IgM - 0.223, EBV IgM VCA - 0.069; IgG EA - 0.181, IgG EBNA - 1.66), ПЦР на HSV положительна из отделяемого пузырьков, данные иммунного статуса: CD3 - 63; CD4 - 39; CD8 - 26; IRI - 1.5; CD16 - 15; CD3 CD25 - 8; CD3; CD95 - 12; CD3; HLADR - 16; НСТ спонт. - 194; НСТ стим. - 273; Кст - 1.41; CD20 - 14; IgA - 2.36; IgM - 1.54; IgG - 11.63; ЦИК - 59; цитокинового статуса статуса: IL-1β - 25; INF-α - 23; INF-β - 10; INF-γ - 48; IL - 4 - 63; IL-6 - 18; лейкоциты 6.1·10⁹; лимфоциты 40%.

Был поставлен диагноз обострение хронической, часто рецидивирующей герпетической инфекции, на фоне хронической цитомегаловирусной и Эпштейна-Барр вирусной инфекции. Вторичное иммунодефицитное состояние, интерферонодефицит.

Больному назначено: валацикловир (валтрекс) 500 мг перорально по 1 таблетке 2 раза в сутки - 10 суток, местно мазь пенцикловир (фенистил-пенцивир) 3 раза в сутки на пораженные участки кожи - 10 суток, интерферон 2 альфа рекомбинантный (интераль) 3 миллиона МЕ интраназально в разведениях на 5 и 10 мл физиологического раствора по 3 капли в каждый носовой ход 2 раза в сутки 10 суток, затем по 2 капли в каждый носовой ход 2 раза в сутки - 10 суток, затем по одной капле в каждый носовой ход 2 раза в сутки - 10 суток (общая продолжительность курса

интерферонотерапии составила 6 недель).

Через 2 недели после проведения курса лечения пациент был повторно осмотрен и обследован: общее состояние удовлетворительное, жалоб нет. Кожные покровы и видимые слизистые - чистые, нормальной окраски. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс 72 уд/мин, АД 115/75. Печень и селезенка не увеличены, лимфатические узлы, доступные пальпации в пределах нормальной величины. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Температура тела 36.6°C. Больной отметил исчезновение высыпаний на 7 день лечения. При проведении серологического исследования (HSV_{1,2} IgG - 11.2; IgM - 0.34; авидность - 57%; CMV IgG - 130.3; IgM - 0.107, EBV IgM VCA - 0.072; IgG EA - 0.135, IgG EBNA - 0.688), ПЦР на HSV отрицательна из материала крови и слюны. В показателях иммунной системы отметились положительные изменения CD3 - 69; CD4 - 43; CD8 - 24; IRI - 1.79; CD 16 - 7; CD3 CD25 - 5; CD3 CD95 - 6; CD3; HLADR - 10; НСТ спонт. - 160; НСТ стим. - 248; Кст - 1.55; CD20 - 12; IgA - 2.6; IgM - 1.21; IgG - 10.85; ЦИК - 104. Отмечено повышенное количество циркулирующих иммунных комплексов, что было скорректировано назначением курса сорбентов. В цитокиновом статусе выявлены значительные улучшения с повышением уровней интерферонов трех классов: IL-1 β - 136; INF- α - 45; INF- β - 14; INF- γ - 56; IL-4 - 79; IL-6 - 52; лейкоциты $5.7 \cdot 10^9$; лимфоциты 31%.

В динамике наблюдения за больным в течение четырех месяцев рецидива герпетической инфекции не отмечалось.

Представленные данные свидетельствуют о том, что интраназальное введение интерферона 2 альфа в низких дозах (в сравнении с пероральным и ректальным путями введения больших доз препарата) обеспечивает эндогенное образование интерферона и создает в воротах инфекции и в органах-мишенях более эффективный интерфероновый барьер, который препятствует репликации вирусов герпетической группы.

Формула изобретения

Способ лечения инфекций, вызванных вирусом простого герпеса первого и второго типов, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна-Барр, основанный на введении противовирусного препарата и рекомбинантного человеческого интерферона 2 альфа, отличающийся тем, что в качестве противовирусного препарата используют валацикловир в дозе 500 мг перорально по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 5-10 суток, а рекомбинантный человеческий интерферон 2 альфа вводят в дозе 3 миллиона МЕ, разведенный в 5 или 10 мл физиологического раствора, путем закапывания в каждый носовой ход 2 раза в сутки по 3 капли - 10 суток, затем по 2 капли - 10 суток и по 1 капле - 10 суток.