



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 200 550** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **A 61 K 31/10, 31/513, 9/06,**
9/48, A 61 P 31/08, 37/00, 31/22

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 99122790/14 , 29.10.1999
(24) Дата начала действия патента: 29.10.1999
(46) Дата публикации: 20.03.2003
(56) Ссылки: RU 2060731 C1, 27.05.1996. SU 611326 A, 10.07.1980. RU 2092183 C1, 10.10.1997. RU 2106860 C1, 20.03.1998.
(98) Адрес для переписки:
103064, Москва, ул. Казакова, 16, НИИР,
Патентное бюро "Квашнин, Сапельников и
Партнеры", пат. пов. Д.А.Сапельникову

(71) Заявитель:
Общество с ограниченной ответственностью
"Центр бифункциональных иммуномодуляторов"
(72) Изобретатель: Голощапов Н.М.,
Мичурина Е.А., Голощапова Е.Н., Костюк
Л.Е., Филиппских Т.П., Гузев К.С.
(73) Патентообладатель:
Научно-исследовательская лаборатория
иммунохимиотерапии лепры и иммуностропных
средств с клиникой и
опытно-экспериментальным производством,
Общество с ограниченной ответственностью
"Центр бифункциональных
иммуномодуляторов",
Голощапов Николай Михайлович,
Мичурина Елена Андреевна,
Голощапова Елена Николаевна

(73) Патентообладатель (прод.):
Костюк Любовь Елизаровна, Филиппских Тамара Петровна, Гузев Константин Сергеевич

(54) НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДИМОЦИФОНА В ТЕРАПИИ ЛЕПРЫ, ЗУДЯЩИХ И
АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗОВ, ГЕРПЕТИФОРМНОГО ДЕРМАТИТА ДЮРИНГА

(57)
Изобретение относится к области
медицины и касается новых лекарственных
форм димоцифона. Изобретение заключается
в том, что предлагается димоцифон в форме
капсул и форме мази в количестве активного
вещества соответственно 0,05-0,2 г и 2-5
мас. %. Изобретение обеспечивает

сокращение количества приемов препарата
до 1-2 раз в неделю благодаря более
длительному терапевтическому эффекту, а
также приводит к значительному снижению
эффектов: тошноты, рефлюкса,
диспептических явлений, гепатита. 2 с.п.
ф-лы, 3 табл.



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 200 550** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 31/10, 31/513, 9/06,**
9/48, A 61 P 31/08, 37/00, 31/22

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 99122790/14 , 29.10.1999
(24) Effective date for property rights: 29.10.1999
(46) Date of publication: 20.03.2003
(98) Mail address:
103064, Moskva, ul. Kazakova, 16, NIIR,
Patentnoe bjuro "Kvashnin, Sapel'nikov i
Partnery", pat. pov. D.A.Sapel'nikovu

(71) Applicant:
Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennost'ju
"Tsentri bifunktsional'nykh immunomoduljatorov"
(72) Inventor: Goloshchapov N.M.,
Michurina E.A., Goloshchapova E.N., Kostjuk
L.E., Filip'skikh T.P., Guzev K.S.
(73) Proprietor:
Nauchno-issledovatel'skaja laboratorija
immunokhimioterapii leprozy i immunotropnykh
sredstv s klinikoj i opytno-eksperimental'nym
proizvodstvom,
Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennost'ju
"Tsentri bifunktsional'nykh immunomoduljatorov",
Goloshchapov Nikolaj Mikhajlovich,
Michurina Elena Andreevna,
Goloshchapova Elena Nikolaevna

(73) Proprietor (cont.):
Kostjuk Ljubov' Elizarovna, Filip'skikh Tamara Petrovna, Guzev Konstantin Sergeevich

(54) **NOVEL MEDICINAL FORMS OF DIMOCIFON IN LEPROSY THERAPY, ITCHING AND
ALLERGODERMATOSIS, DURING'S DERMATITIS HERPETIFORMIS**

(57) Abstract:
FIELD: medicine, dermatology.
SUBSTANCE: invention relates to novel forms
of dimocifon. Invention proposes dimocifon
as capsules or ointment containing active
substance in the dose 0.05-0.2 g and 2-5
wt.%, respectively. Invention provides

reduction of preparation amount doses up to
1-2 times per a week due to the prolonged
therapeutic effect and significant decrease
of adverse effects: nausea, reflux,
dyspeptic symptoms, hepatitis. EFFECT:
enhanced effectiveness of medicinal form,
improved medicinal properties. 2 cl, 3 tbl, 4 ex

Изобретение относится к области медицины, конкретно к лекарственным формам, содержащим препарат димоцифон капсулам и мазям.

Известен разработанный настоящими авторами лекарственный препарат димоцифон (а.с. 611326), представляющий собой солеподобный комплекс 1 моля диаминодифенилсульфона с 2 молями метилурацила, ранее применяемый для лечения лепры, зудящих и аллергодерматозов, герпетиформного дерматита Дюринга в лекарственной форме "порошок". Наряду с неудобствами использования порошка димоцифон (горький вкус, необходимость 3-5-кратного приема в сутки, невозможность локального применения в очагах поражения) наблюдается ряд побочных явлений в виде изжоги, тошноты, отрыжки, единичных явлений токсического гепатита.

Целью изобретения является создание новых лекарственных форм димоцифона, лишенных этих недостатков. Все эти годы авторы продолжали разрабатывать новые лекформы. В результате были созданы и изучены в эксперименте различные лекформы димоцифона: таблетки, капсулы, мазь, ректогель, аэрозоль. Из них были выбраны оптимальные лекформы по наибольшему терапевтическому эффекту и наименьшему количеству побочных эффектов. Фармакологический комитет своим решением 5 от 24.06.99 г. разрешил клинические испытания димоцифона в капсулах в качестве противолепрозного и противовоспалительного средства.

Цель изобретения достигается помещением димоцифона в желатиновые капсулы и созданием 2% димоцифоновой мази. Экспериментальные исследования на животных и клинические испытания показали преимущества данных лекарственных форм по длительности и эффективности антиаллергического и противовоспалительного действия.

Применение новой лекарственной формы димоцифона в виде капсул позволило, что явилось для авторов неочевидным, сократить количество приемов препарата до 1-2 раз в неделю благодаря более длительному терапевтическому эффекту, а также привело к значительному снижению побочных эффектов: тошноты, рефлюкса, диспептических явлений, гепатита. Кроме того, введение димоцифона в капсулах снизило токсичность препарата у крыс, тестируемую по ЛД₅₀, с 2100 (1500-2255) мг/кг до 2500 (2232-2800) мг/кг, и не вызывает нежелательных изменений в формуле крови при длительном введении димоцифона. Применение 2% димоцифоновой мази способствует наступлению быстрого противозудного, антиаллергического и противовоспалительного эффекта.

Сущность изобретения иллюстрируется следующими примерами:

Пример 1. Действие димоцифона в различных лекформах на гематологические показатели в эксперименте.

Влияние димоцифона в порошке и капсул с димоцифоном на показатели формулы крови было исследовано в экспериментах на белых крысах-самках весом 250 грамм,

содержащихся в условиях лабораторного вивария по 10 голов в каждой группе. Животные получали димоцифон в исследуемых лекформах в субтоксичных дозах в течение 30 суток. Особое внимание обратили на показатели красной крови, которые подвержены изменениям под влиянием диаминодифенилсульфона. Результаты приведены в табл.1.

Как показывают полученные результаты, димоцифон в капсулах в субтоксических дозах при продолжительном введении практически не оказывает влияния на уровень эритроцитов и гемоглобина, в то время как димоцифон в лекформе "порошок" снижает на 20-30% эти показатели.

Пример 2. Противовоспалительное действие димоцифоновой мази.

Противовоспалительный эффект димоцифоновой мази продемонстрирован в экспериментах по созданию воспаления, вызванного термическим ожогом.

В опытах на белых беспородных мышках (вес 18,0-24,0 г) после термического действия на одну из задних лап через 10 мин и через 2 ч наносили в одной группе димоцифоновую мазь, а в другой - мазевую основу. Через сутки животных забивали, ампутировали обе задние лапы (здоровую и отечную) и взвешивали их. Противовоспалительную активность мази определяли по ее способности уменьшать развитие термоотека. Результаты эксперимента рассчитывали по следующей формуле:

$$A = 100 \frac{M_0 - M_3}{M_{0K} - M_{3K}} \times 100\%,$$

где A - антиэкссудативная активность;

M₀ - масса отечной лапки в опыте;

M₃ - масса здоровой лапки в контроле;

M_{0K} - масса отечной лапки в контроле;

M_{3K} - масса здоровой лапки в контроле.

Противовоспалительную активность димоцифоновой мази определяли по способности уменьшать развитие термоотека. Результаты представлены в табл.2.

Таким образом, димоцифоновая мазь уменьшает воспаление, вызванное термическим ожогом.

Пример 3. Сравнительные клинические данные результатов лечения больных лепрой, герпетиформным дерматитом Дюринга, нейродермитами димоцифоном в лекарственной форме "порошок" и капсулах.

После разрешения клинических испытаний димоцифона в капсулах (протокол фармакологического комитета 5 от 24.06.99 г.) было обследовано 50 больных: 20 больных лепрой, 15 больных с герпетиформным дерматитом Дюринга, 14 больных с нейродермитом, из которых 50% больных принимали димоцифон в порошке (всего 25 человек) и 50% больных принимали димоцифон в капсулах (всего 25 человек).

В результате лечения и обследования были сделаны следующие выводы:

1. При применении капсул димоцифона терапевтический эффект (уменьшение, а затем исчезновение зуда, воспалительного процесса, отека очагов поражения) наступал на 30-50 мин позже, чем при применении лекарственной формы "порошок", но длительность терапевтического эффекта была гораздо более продолжительной. Например, если при применении порошка

димоцифона терапевтический эффект длился 8-12 ч, то при применении капсул димоцифона терапевтический эффект длился 24-48 ч, иногда до 72 ч. Это позволило авторам предложить новый способ применения димоцифона в капсулах, сократив прием препарата димоцифон до 1 капсулы в 24-48 ч. В отдельных случаях терапевтический эффект был выраженным даже при приеме 1-2 капсул димоцифона в течение недели. Клинико-лабораторные показатели воспаления (СОЭ, С-реактивный протеин) нормализовались уже на 5-7 день приема димоцифона в капсулах.

Лечение в период обострения (рецидивов) герпетиформного дерматита Дюринга, нейродермитов благодаря приему димоцифона в капсулах сократилось до 7-12 дней (в среднем 9,4 дня), в то время как при лечении димоцифоном в порошке этот период составил 18-24 дня (21 день).

Вышеизложенное позволило не только получить значительный экономический результат за счет более редкого приема димоцифона, но и предложить новые способы лечения димоцифоном.

2. При приеме димоцифона в капсулах неожиданно для авторов не было отмечено ни одного побочного эффекта в виде гипохромной анемии, токсического гепатита, иммуносупрессии. Результаты исследования побочных явлений представлены в табл. 3.

Пример 4. Сравнительные данные результатов лечения больных герпетиформным дерматитом Дюринга, нейродермитами в лекарственной форме "мазь".

Применение димоцифоновой мази оказывало быстрый и стойкий противовосудный и противовоспалительный эффект. Сравнимая с нею борно-нафталановая мазь настолько выраженным терапевтическим действием не обладала.

Под наблюдением находилось 60 больных (Центр научно-исследовательского кожно-венерологического института г. Москва, Центр клинической иммунологии и аллергологии г. Владивосток, кафедра кожных и венерических болезней Московской медицинской академии), из них атопический дерматит - 39 больных, герпетиформный дерматит Дюринга - 11 больных, нейродермит - 10 больных.

Мазь димоцифоновая наносилась на очаги поражения 2-3 раза в день до исчезновения клинических проявлений.

Критерием оценки эффективности являлось полное или частичное (до 80%) регрессирование высыпаний на 5-7 сутки лечения, исчезновение зуда, жжения.

Положительный эффект (клиническое выздоровление) был отмечен у 34 пациентов (у 17 больных с атопическим дерматитом Дюринга, у 10 - с нейродермитами, значительное улучшение наблюдалось у 22

пациентов с атопическим дерматитом и герпетиформным дерматитом Дюринга. Зуд исчезал в течение первого часа после нанесения мази. Побочные явления и осложнения отмечены в виде усиления зуда у трех больных с атопическим дерматитом и усиление зуда с появлением гиперемии и раздражения у одного больного с герпетиформным дерматитом Дюринга. Возможно, это связано с индивидуальной непереносимостью димексида.

Для сравнения 30 больных, среди которых 18 человек с атопическим дерматитом, 6 - с герпетиформным дерматитом Дюринга и 6 - с нейродермитами, была назначена борно-нафталановая мазь, которая только у 5-ти больных с атопическим дерматитом и трех больных с нейродермитами вызвала клинические улучшения. У остальных больных не только не было отмечено положительного эффекта, а наоборот, продолжалось прогрессирование патологического процесса.

Таким образом, димоцифоновая мазь обладает выраженным противовосудным и противовоспалительным действием, значительно превосходящим борно-нафталановую мазь. Димоцифоновая мазь хорошо переносится больными, удобна в применении, не имеет выраженных побочных явлений.

Исходя из всего вышеизложенного, можно сделать вывод, что новые лекарственные формы димоцифона, являющиеся нашим изобретением, практически создали условия для нового способа применения димоцифона с устранением побочных действий и значительного экономического эффекта (курс лечения димоцифоном в капсулах позволяет получить терапевтический эффект в дозе в 2-4 меньшей по сравнению с димоцифоном в виде порошка).

Источники информации

Гненюк Т.С. - "Новый отечественный препарат димоцифон и его сочетания с рифадином и лампреном при лечении больных лепроматозной лепрой". - Кандидатская диссертация, Москва, 1984 г.

Авторское свидетельство 611326. "Противозудное и антиаллергическое средство димоцифон".

Формула изобретения:

1. Лекарственное средство, обладающее антиаллергическим, противовоспалительным, противовосудным, противолепрозным действием, характеризующееся тем, что оно выполнено в форме капсулы и содержит в качестве активного вещества димоцифон в количестве 0,05-0,2 г.

2. Лекарственное средство, обладающее антиаллергическим, противовоспалительным, противовосудным, противолепрозным действием, характеризующееся тем, что оно выполнено в форме мази и содержит в качестве активного вещества димоцифон в количестве 2-5 мас. %.

Т а б л и ц а 1

Влияние димоцифона в лекформе "порошок" и капсулах на гематологические показатели к концу 30 суток

Препарат Доза	Лек. форма	Эритроциты 10 ⁶ мл	Гемоглобин г/%	Лейкоциты 10 ³ мл	Общий белок г/л	Лимфоциты
Контроль	-	7,8±0,3	16,7±0,5	12,6±0,5	90,4±5,1	74,4±1,29
Димоцифон	порошок	6,7±0,7	12,8±0,4	12,6±0,7	82,1±6,2	78,6±0,87
500 мг/кг	капсула	7,3±0,2	14,4±0,6	12,3±0,8	90,4±7,8	77,8±1,12
Димоцифон	порошок	6,1±0,2	12,4±0,6	11,4±0,6	84,2±6,9	70,8±1,12
1000 мг/кг	капсула	7,02±0,4	14,8±0,7	11,3±0,2	81,4±5,0	69,8±0,94

Т а б л и ц а 2

Противовоспалительная активность 2% димоцифоновой мази на модели термического ожога

Препарат	Величина отека 6 мг	Противовоспалительная активность в %
1. Контроль	58,5±9,7	0
2. Мазевая основа	54,7±8,2	6,5
3. Димоцифоновая мазь	40,3±4,1	31,2

Т а б л и ц а 3

Побочные явления, наблюдавшиеся у пациентов, лечившихся димоцифоном в различных лекарственных формах

Наименование препарата	Диспептические расстройства		Гипохромная анемия		Токсические гепатиты		Иммуносупрессия	
	кол-во больных	%	кол-во больных	%	кол-во больных	%	кол-во больных	%
Димоцифон в порошке	3	10	2	6,6	1	3,3	2	6,6
Димоцифон в капсулах	-	-	-	-	-	-	-	-