

2. Реутская, Л.А. Подходы к безрецептурному отпуску лекарственных средств. // Рецепт.- 2006. - №4 (48). – С.25-28.

3. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 17.01.2006г. №1 «О внесении изменений и дополнений в постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 13.05.2005г. №11». (Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 26.01.2006г., №8/13889)

4. Лужников, Е.А. Острые отравления: Рук-во для врачей.- 2-е изд. – М.: Медицина, 2000. – 434с.

5. www.profilaktika.ru/index.php.

6. Синичкин, А.А. Справочник для работников первого стола. М., 2001.- 438 с.

Поступила 30.01.2007 г.

**Т.В.Трухачева, Л.Н.Дунец, Л.М.Залашко,
В.М.Царенков, П.Т.Петров**

СОВРЕМЕННЫЕ ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Сообщение 1. Ацикловир и бутаминофен

Научно-фармацевтический центр
РУП «Белмедпрепараты»

Герпесвирусная инфекция широко распространена в популяции: от 60 до 95% населения инфицированы одним или более из представителей семейства герпесвирусов [1]. Наиболее часто встречаются вирусы простого герпеса (Herpes simplex) 1-го и 2-го типов (ВПГ-1 и ВПГ-2), вызывающие офтальмологический и генитальный герпес, вирус Varizella-zoster (VZV), вызывающий ветряную оспу и опоясывающий лишай. По данным ВОЗ, заболевания, вызванные вирусом простого герпеса (ВПГ), занимают второе место (15,8%) после

гриппа (35,8%) как причина смертности от вирусных инфекций [2].

В настоящее время в лечении простого герпеса применяют этиотропную противовирусную терапию в комплексе с иммунотерапией (специфической и неспецифической).

В направленной противогерпетической терапии основное место отводится модифицированным нуклеозидам. Механизм их действия основан на ингибировании синтеза вирусной ДНК.

Основным представителем данной группы лекарственных средств на протяжении более уже 20 лет остается препарат ацикловир.

Ацикловир - 2-амино-9-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,9-дигидро-пурин-6-он - аналог пуринового нуклеозида дезоксигуанидина, нормального компонента ДНК.

Ацикловир представляет собой белый кристаллический порошок без запаха. Очень мало растворим в воде, спирте 95%, нерастворим в эфире, растворим в водных растворах минеральных кислот и щелочей [3].

Ацикловир - первое лекарственное средство (ЛС) для этиотропной терапии герпесвирусной инфекции. ЛС на основе ацикловира широко используются для лечения герпетической инфекции различной локализации и выпускаются в виде таблеток и суспензии для приема внутрь, лиофилизированного порошка для приготовления растворов для внутривенного введения, в виде крема и мази для наружного применения, а также в виде мази глазной.

В Республике Беларусь производство препаратов ацикловира осуществляется на РУП «Белмедпрепараты». На предприятии освоено производство наиболее востребованных лекарственных форм ацикловира: мазь 5% для наружного применения; таблетки 0,2 г; лиофильно высушенный порошок для инфузий 0,25г., 0,5г., 1,0 г.

Субстанция ацикловира (ациклогуанозина), используемая в производстве лекарственных форм, зарегистрирована в Министерстве здравоохранения РБ и соответствует требованиям международных стандартов. Для оценки подлинности ЛС используют метод ИК-спектроскопии и

метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). При этом проводится сравнение исследуемой субстанции со стандартным образцом – ИК-спектры в области от 3800 нм до 650 нм и времена удерживания на хроматограмме должны совпадать. Субстанцию контролируют на предмет содержания остаточных растворителей в соответствии с требованиями USP

26 (метод 5), несмотря на то, что в некоторых фармакопеях этот показатель не является обязательным для контроля. В таблице 1 приведены сравнительные данные об основных контролируемых показателях и требованиях к качеству субстанции ацикловир, предъявляемых зарубежными фармакопеями и нормативным документом (НД) Республики Беларусь.

Таблица 1

Контролируемые показатели и требования к качеству субстанции ацикловир, предъявляемые зарубежными фармакопеями и НД РБ 03570.2006

Показатели качества	НД РБ 03570.2006	Британская фармакопея (BP 2002)	Американская фармакопея (USP 26)
Остаточные растворители	Летучие органические примеси – соответствие требованиям (467, метод 5)	-	Летучие органические примеси – соответствие требованиям (467, метод 5)
Потеря в массе при высушивании	Не более 6,0% (метод 1)	Не более 6,0% (2.5.12)	Не более 6,0% (метод 1, тест 921)
Посторонние примеси	1. Гуанин – не более 0,7% (ВЭЖХ) 2. Сумма примесей не должна превышать 1% (ТСХ)*	1. Гуанин – не более 0,7%, отдельные примеси – не более 0,5 %, сумма примесей - не более 1% (ВЭЖХ) 2. Сумма примесей не более 0,5% (ТСХ)	1. Гуанин – не более 0,7% (ВЭЖХ) 2. Сумма примесей не должна превышать 1% (ТСХ)
Количественное содержание	От 98,0 до 102,0% от указанного количества (ВЭЖХ)	От 98,5 до 101,0 % от указанного количества сухого вещества (потенциметрическое титрование)	От 98,0 до 101,0 % от указанного количества сухого вещества (ВЭЖХ)

Примечание: * ТСХ – тонкослойная хроматография.

Как видно из приведенных данных, содержание влаги, посторонних примесей и количественное содержание ациклогуанозина в субстанции соответствует требованиям международных стандартов. При контроле за содержанием основного вещества и родственных соединений применяются современные хроматографические методы исследований (ВЭЖХ, ТСХ).

Первое генерическое ЛС, производство которого было освоено в РБ в 1999 году, - мазь Ацикловира 5% (Unguentum Acycloviri 5%). Мазь Ацикловира производства РУП «Белмедпрепараты», как и оригинальный препарат-аналог, изготовлена на мазевой основе, состоящей из по-

лиэтиленоксида – 400 и полиэтиленоксида – 1500, взятых в соотношении 66:29 при следующем соотношении ингредиентов (мас %): ацикловир - 4,5-5,5; мазевая основа – остальное [4,5].

В таблице 2 приведены сравнительные данные о контролируемых показателях и требованиях к качеству лекарственного средства мазь ацикловира 5%, предъявляемых зарубежными фармакопеями и ФС на препарат отечественного производства.

Как видно из данных, приведенных в таблице 2, к лекарственному средству отечественного производства предъявляются не менее жесткие требования по ка-

честву, чем того требуют зарубежные фармакопеи. Подлинность лекарственного средства, количественное содержание, содержание посторонних примесей контролируют с применением тех современных методов аналитического контроля, которые обеспечивают получение наиболее точных результатов – УФ-спектроскопии, ВЭЖХ. Осуществляется контроль лекарст-

венного средства по показателю «Микробиологическая чистота». При этом допускается в 1 г препарата не более 100 аэробных бактерий и грибов (суммарно) при отсутствии Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus. Препарат стабилен на протяжении 2-х лет при хранении в сухом защищенном от света месте, при температуре не выше 25⁰С.

Таблица 2

Контролируемые показатели и требования к качеству ЛС мазь ацикловира 5%, предъявляемых зарубежными фармакопеями и ФС РБ 0380-02

Показатели качества	ФС РБ 0380-02	Британская фармакопея (BP 2002)	Американская фармакопея (USP 26)
Подлинность	1.УФ-спектр в области от 220 до 350 нм имеет максимум при 254±2 нм, минимум при 227±3 нм и плечо при длинах волн от 270±1 до 290±1 нм 2.ВЭЖХ (соответствие времени удерживания стандарта)	1. УФ-спектр в области от 230 нм до 350 нм имеет максимум при 255 нм и плечо при длинах волн от 274 до 290 нм 2. ТСХ в сравнении со стандартом ВРСRS ацикловира	ВЭЖХ (соответствие времени удерживания стандарта)
pH	От 5,0 до 7,0 (ГФ XI, вып.2. с.113)	-	-
Размер частиц	Не более 100 мкм (ГФ XI, вып.2. с.146)	-	-
Однородность	Однородна	-	-
Масса содержимого упаковки	От 4,75 до 5,25 г для 5 г тубы	-	-
Посторонние примеси	Гуанин не более 0,7%, прочие примеси не более 1% (ВЭЖХ)	Гуанин - не более 1% (ТСХ)	Гуанин - не более 2,0 % (ВЭЖХ)
Количественное содержание	Содержание ацикловира в препарате должно быть от 4,5 до 5,5 % (ВЭЖХ)	От 95,0 до 105,0% от указанного количества (от 4,75 до 5,25%) (УФ)	От 90,0 до 110,0 % от указанного количества (от 4,5 до 5,5 %) (ВЭЖХ)

Препарат - генерик эквивалентен оригинальному лекарственному средству с фармацевтической и фармакологической точки зрения. Инструкция по применению отечественного ЛС эквивалентна оригинальной.

Мазь Ацикловира 5% показана:

◆ при первичной и рецидивирующей инфекции кожи и слизистых оболочек, вызванной вирусами простого герпеса 1 и 2

типов (в том числе генитальный и ректальный герпес);

◆ для профилактики инфекций кожи и слизистых оболочек, вызываемых вирусами простого герпеса 1 и 2 типов у больных с нарушениями иммунной системы;

◆ при инфекции, вызванной вирусами опоясывающего лишая и ветряной оспы.

Терапевтическая эффективность и безопасность ЛС мазь Ацикловир 5% под-

тверждены в сравнительных многоцентровых клинических испытаниях, которые были проведены на базе Минского городского клинического кожно-венерологического диспансера (руководитель доцент В.Г.Панкратова); на базе Витебского областного клинического кожно-венерологического диспансера (руководитель В.Е.Спиридонов); на базе Гомельского областного клинического кожно-венерологического диспансера (руководитель В.Ф.Фещенко). В клинических испытаниях участвовало 180 человек.

На каждой клинической базе в испытуемую группу и в группу сравнения было включено по 30 пациентов. В исследования включались больные в возрасте 18-65 лет с генитальным и лабиальным герпесом, способные по состоянию здоровья участвовать в клинических испытаниях и подписавшие информированное согласие на участие в испытаниях.

Продолжительность лечения ЛС мазь Ацикловир 5%, дозировка, режим применения определялись лечащим врачом индивидуально в зависимости от течения патологического процесса и строго в соответствии с Программой клинического исследования ЛС (4-5 раз в день, в течение 7-20 дней).

Оценку эффективности лечения проводили на основании критериев, представленных в индивидуальной регистрационной карте, при этом учитывали объективные и субъективные эффекты, общее состояние больного, побочные действия мази Ацикловира 5% и изменения параклинических показателей. Результаты лечения оценивали методом клинического наблюдения и динамического протоколирования.

Критерии эффективности ЛС: *эффект положительный* - наблюдается клиническая эффективность ЛС; *эффект отрицательный* - отсутствие клинической эффективности ЛС - ухудшение состояния - усиление гиперемии, отека кожи, зуд слизистых.

Оценка переносимости применения исследуемого ЛС проводилась на основании обследования больных врачом-

исследователем и оценки его действия самими пациентами.

В качестве объективных критериев, позволяющих анализировать безопасность испытуемой мази, использовали:

- ◆ отсутствие негативного влияния на комплекс регистрируемых параметров биологических жидкостей (крови, мочи);
- ◆ функциональное состояние органов и систем организма;
- ◆ отек и гиперемия кожи и слизистых оболочек, эрозии кожи и слизистых.

Среди субъективных критериев оценивали зуд кожи и слизистых, головокружение, слабость, головную боль. Оценку осуществляли по бальной системе: 0 - отсутствие симптомов; 1 - симптомы выражены слабо; 2 - симптомы выражены умеренно; 3 - симптомы сильно выражены.

В результате проведенных клинических испытаний установлено, что препарат мазь Ацикловир 5% характеризуется удовлетворительной эффективностью, переносимостью и безопасностью при применении в указанных дозировках. По эффективности препарат мазь Ацикловир 5% производства РУП «Белмедпрепараты» аналогичен препарату сравнения. Исследуемый препарат – генерик не оказывает отрицательного действия на комплекс клиничко-лабораторных показателей.

По результатам клинических испытаний рекомендовано применять ЛС в качестве противогерпетического средства при лечении простого герпеса лабиального, генитального и опоясывающего лишая.

Лекарственное средство мазь Ацикловир 5% производства РУП «Белмедпрепараты» в применяемых дозировках (4-5 раз в день) обладает удовлетворительной эффективностью, переносимостью и безопасностью применения. Срок лечения больных простым герпесом должен быть не менее 7-14 дней, а у больных опоясывающим лишаем от 14 до 21 дня.

На РУП «Белмедпрепараты» освоено производство препарата мазь Ацикловир 5% для наружного применения в тубах по 5 и 15 грамм. На рисунке 1 приведена диаграмма, отражающая объемы произ-

водства препарата на протяжении последних 3 лет.

Несмотря на значительное количество фармацевтических фирм, поставляющих данное ЛС в Республику Беларусь, объемы производства, планируемые в соответствии с заявками РУП «Фармация», и, соответственно, реализации отечественного ЛС, значительно возросли.

Пероральная лекарственная форма Ацикловир таблетки 0,2 г широко применяется в клинической практике и описана в зарубежных фармакопеях. Разработка ге-

нерического ЛС РУП «Белмедпрепараты» была осуществлена с учетом требований, изложенных в фармакопеях и требований уполномоченных органов, предъявляемым к разработке лекарственных средств генерического ряда в Республике Беларусь. В таблице 3 приведены сравнительные данные о контролируемых показателях и требованиях к качеству препарата таблетки Ацикловир 0,2 г, предъявляемых зарубежными фармакопеями и фармакопейной статьей на препарат отечественного производства.

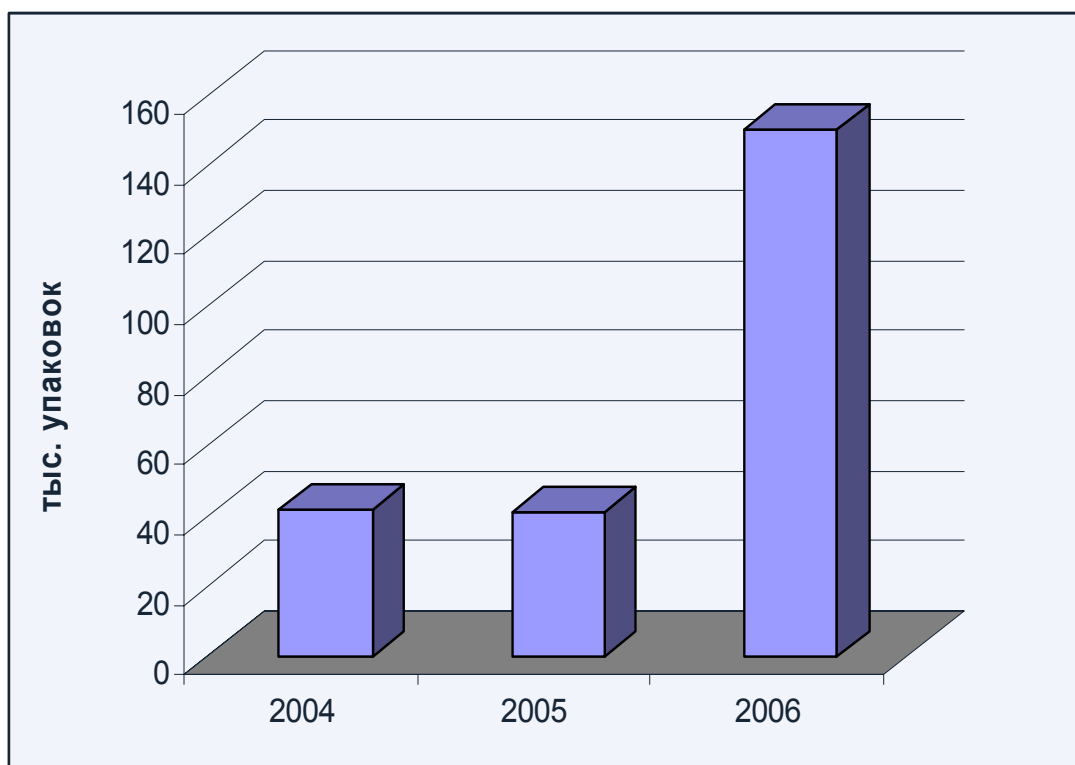


Рис.1. Объемы производства мази Ацикловир 5% в 2004-2006 гг. на РУП «Белмедпрепараты»

Как видно из приведенных данных, по всем характеристикам генерический препарат производства РУП «Белмедпрепараты» соответствует международным стандартам. Такие показатели, как «Подлинность», «Количественное определение», «Посторонние примеси» контролируются с использованием современных аналитических методов, в основном – ВЭЖХ. В соответствии с [6] также осуществляется контроль по ряду других показателей. Средняя масса таблеток составляет

от 0,390 до 0,430 г, отклонение в массе отдельных таблеток не более $\pm 5\%$ от средней массы [6], распадаемость составляет не более 15 мин. Контролируется микробиологическая чистота препарата - в 1 г лекарственного средства допускается не более 1000 аэробных бактерий и 100 грибов, при отсутствии *Escherichia coli*. ЛС стабильно на протяжении 2 лет при хранении в сухом защищенном от света месте при температуре не более 25°C .

Таблица 3

Контролируемые показатели и требования к качеству ЛС таблетки Ацикловир 0,2 г, предъявляемые зарубежными фармакопеями и ФС РБ 0380-02

Показатели качества	ФС РБ 0380-02	Британская фармакопея, ВР2002	Американская фармакопея, USP 26
Подлинность	1. УФ-спектр в области от 220 нм до 350 нм имеет максимум при длине волны (254±2) нм, минимум при длине волны (227±3) нм и плечо в области от 270 нм до 290 нм 2. ВЭЖХ (в сравнении с РСО)	1. УФ-спектр в области от 230 нм до 350 нм имеет максимум при 255 нм и плечо при длинах волн от 274 до 290 нм 2. ТСХ в сравнении со стандартом ВРСRS ацикловира	ВЭЖХ на хроматограмме испытуемого раствора время удерживания основного пика должно совпадать со временем удерживания основного пика на хроматограмме USP стандарта
Растворение	Не менее 75%, через 45 мин (расчет содержания по УФ-спектру, максимум при 254 нм)	Не менее 70%, через 45 мин (расчет содержания по УФ-спектру, максимум при 255 нм)	Не менее 80%, через 45 мин (расчет содержания по УФ-спектру, максимум при 254 нм)
Посторонние примеси	Гуанин – не более 0,7%, сумма примесей – не более 2,0% (ВЭЖХ)	Гуанин не более 1% (ТСХ)	-
Количественное содержание	От 0,190 до 0,210 г считая на среднюю массу одной таблетки (ВЭЖХ)	От 0,190 до 0,210 г считая на среднюю массу одной таблетки (УФ)	От 0,190 до 0,210 г считая на среднюю массу одной таблетки (ВЭЖХ)

Производство пероральной лекарственной формы освоено на РУП «Белмедпрепараты» с 2001 года. С целью регистрации ЛС были проведены исследования его биоэквивалентности оригинальному препарату. Исследования проведены на базе Витебского государственного медицинского университета под рук. доц. Воронова Г.Г.

В исследованиях принимало участие 12 добровольцев. Доказано соответствие основных фармакокинетических параметров оригинального и генерического ЛС.

Показаниями для применения препарата являются:

- ◆ первичные и рецидивирующие инфекции кожи и слизистых оболочек, вызванные вирусами простого герпеса 1 и 2 типов (в том числе генитальный и ректальный герпес);

- ◆ профилактика инфекций кожи и слизистых оболочек, вызываемых вирусами

ми простого герпеса 1 и 2 типов у больных с нарушениями иммунной системы;

- ◆ инфекции, вызванные вирусами опоясывающего лишая и ветряной оспы.

На рисунке 2 приведены данные о динамике объемов производства препарата за период 2004 -2006 г.г.

Парентеральную лекарственную форму - Ацикловир, 0,25 г, 0,5 г, и 1,0 г порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий, до последнего времени в Республике Беларусь не производили. Эта лекарственная форма необходима для лечения больных с тяжелыми формами инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусами простого герпеса 1 или 2 типов; в составе комплексной терапии пациентов с выраженным иммунодефицитом, в т.ч., при развернутой клинической картине ВИЧ-инфекции (число клеток CD4⁺ менее 200/мм³), и у пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга; при инфекциях, вызванных вирусами опоясы-

вающего герпеса, ветряной оспы; для профилактики цитомегаловирусной инфекции

после трансплантации костного мозга [7,8].

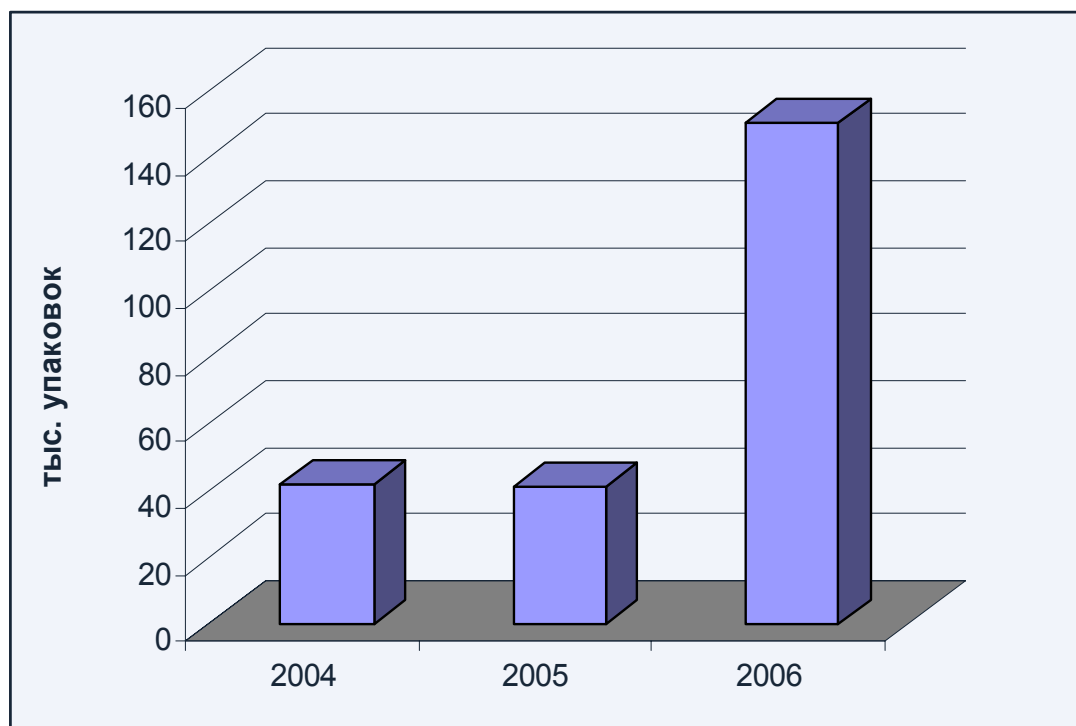


Рис. 2. Объемы производства препарата таблетки Ацикловир 0,2г №10 за период 2004-2006 г.г.

В клиниках Республики Беларусь применяются такие лекарственные средства как *Герпесин*, лиофилизированный порошок для инъекций (Pliva, Чехия), *Зовиракс*, лиофилизированный порошок для инфузий (GlaxoSmithKlein, Италия), *Ксорокс*, порошок для инъекций (Kwizda GmbH, Австрия), *Медовир*, порошок для инъекций (Medochemie, Кипр). В августе 2006 года в МЗ РБ был зарегистрирован Ацикловир 0,25г, 0,5 г, и 1,0 г лиофилизированный порошок для инфузий производства РУП «Белмедпрепараты». Качество и состав ЛС соответствует зарубежным аналогам. В таблице 4 приведены сравнительные данные о контролируемых показателях и требованиях к качеству ЛС Ацикловир лиофилизированный для инфузий, предъявляемых зарубежными фармакопеями и ФС на ЛС отечественного производства. Производство препарата планируется в 1 квартале 2007 года.

Таким образом, в результате разработки и освоения производства лекарственных форм ацикловира для наружного, перорального и парентерального приме-

нения в Республике Беларусь создан фармацевтический базис для полноценной и эффективной терапии наиболее распространенных форм герпесвирусной инфекции с использованием лекарственных средств отечественного производства.

Несмотря на высокую и специфическую активность ацикловира по отношению к ВПГ, это ЛС имеет ряд недостатков. В первую очередь, это его низкая растворимость в воде [3,9]. В связи с этим он характеризуется относительно низкой биодоступностью (при пероральном применении биодоступность составляет 15-30%, при наружном - 30-50% [10]. С целью преодоления этого недостатка созданы технологии получения производных ацикловира, в частности, его эфиров, которые хорошо растворимы в воде и обладают более высокой биодоступностью. На основе некоторых из них созданы эффективные противогерпетические средства, среди которых наиболее широкое применение нашел Валацикловир, содержащий валиновый эфир ациклогуанозина [7,8]. Многолетний опыт применения ЛС, содержащих ациклогуа-

нозин и его производные, многочисленные мультицентровые клинические испытания и исследования фармакокинетики новых лекарственных средств подтвердили более высокую биодоступность эфиров по сравнению с ацикловиром. В результате исследования фармакокинетических особенностей лекарственных средств на основе ацикловира, валацикловира и других производных ациклогуанозина показано, что в процессе метаболизма происходит разру-

шение эфиров и в качестве противогерпетического агента действует, собственно, ацикловир. Таким образом, применение производных ацикловира не позволяет преодолеть проблемы развития резистентности к ациклогуанозину. Наряду с этой проблемой клинические испытания позволили выявить еще одну значимую проблему применения этих ЛС – гепато- и нефротоксичность [11-13].

Таблица 4

Контролируемые показатели и требования к качеству ЛС Ацикловир порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий, предъявляемых зарубежными фармакопеями и ВФС РБ 0985-06

Показатели качества	ВФС РБ 0985-06	Британская фармакопея, ВР 2002	Американская фармакопея, USP 26
Подлинность	ВЭЖХ – по совпадению времени удерживания основного пика ацикловира и РСО ацикловира	1. УФ-спектр в области от 230 нм до 350 нм имеет максимум при 255 нм и плечо при длинах волн от 274 нм 2. ТСХ в сравнении со стандартом ацикловира	ВЭЖХ – по совпадению времени удерживания основного пика ацикловира стандарта
рН	От 10,5 до 12,0	От 10,7 до 11,7	От 11,0 до 12,5
Посторонние примеси	ВЭЖХ Гуанин – не более 1,0%; - любая другая индивидуальная примесь – не более 0,5%; - суммарное содержание всех других примесей – не более 1,0%	Гуанин не более 1,0%; прочие примеси не более 0,5%	Гуанин не более 1,0%; прочие примеси не более 1,0%
Количественное содержание	От 92,5% до 107,5% для дозировок 0,25 г; и 0,5 г, 95% – 105% для дозировки 1,0 г. (ВЭЖХ)	От 95,0% до 105,0% от указанного количества (УФ)	От 93,0% до 107,0% от указанного количества (ВЭЖХ)

Ацикловир – ЛС блокирующее вирусную тимидинкиназу, имеет тенденцию заменяться более новыми противовирусными агентами. В рамках выполнения Государственной научно-технической программы (ГНТП) «Лекарственные средства» был разработан и освоен в производстве на РУП «Белмедпрепараты» новый лекарст-

венный препарат на основе бутаминафена [14,15]. Бутаминафен представляет собой антиоксидант фенольной природы. Это 2-гидрокси-3,5-ди-трет-бутил-N-фениланилин, $C_{20}H_{27}NO$, молекулярная масса - 297,42. Химическая схема синтеза субстанции бутаминафена приведена на рис. 3.

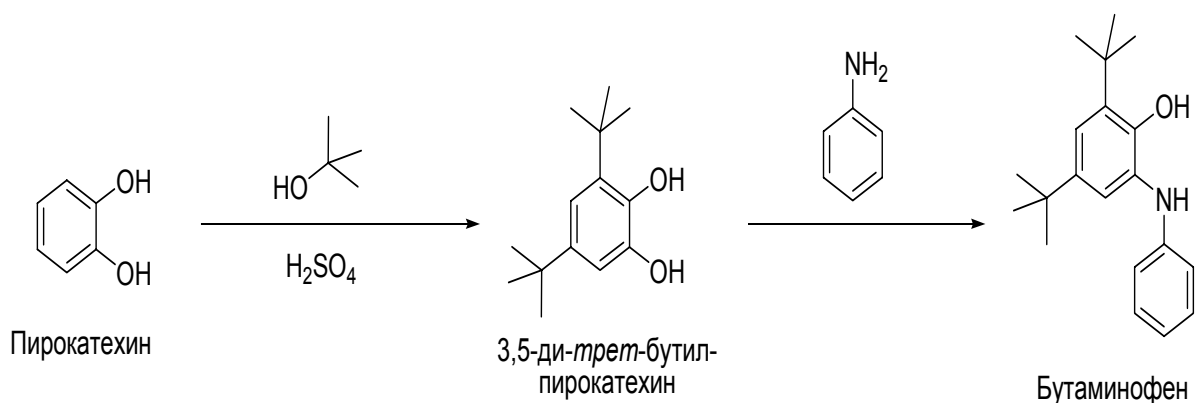


Рис.3 . Схема синтеза 2-гидрокси-3,5-ди-*т*-бутил-N-фениланилина -бутаминофена

Субстанция бутаминофена представляет собой белый или белый с сероватым оттенком порошок без вкуса и запаха с температурой плавления 147-150° С. Легко растворим в хлороформе и эфире, умеренно растворим в гексане и спирте этиловом 95%, практически нерастворим в воде. Субстанция стабильна на протяжении 2 лет при хранении [16].

На основе субстанции бутаминофена-

Бутаминофена (ВФС РБ 0595-05)

Масла вазелинового медицинского (ГОСТ 3164-78)

Вазелина медицинского (ГОСТ 3582-84)

2,0 г

2,0 г

до 100,0 г

Технологический процесс получения мази на основе бутаминофена включает стадии приготовления концентрата мази, подготовки мазевой основы, получение мази бутаминофеновой 2 %, упаковки и маркировки продукции.

В качестве критериев стандартизации мази бутаминофеновой 2 % для наружного применения были выбраны требования, предусмотренные соответствующими нормативными документами.

С целью подготовки статьи на мазь бутаминофеновую 2 % были разработаны методики проведения испытаний по следующим показателям качества: подлинность, рН, посторонние примеси, микробиологическая чистота, количественное определение. В соответствии с требованиями общей статьи “Статистическая обработка результатов химического экспе-

на была разработана лекарственная форма – мазь для наружного применения.

При разработке состава и технологии производства мази на основе субстанции бутаминофена была изучена возможность использования различных мазевых основ: липофильных и эмульсионных.

В качестве наиболее оптимальной была выбрана следующая рецептура состава мази бутаминофеновой 2 %:

римента и биологических испытаний” [6] была проведена метрологическая оценка результатов испытаний ЛС по перечисленным выше показателям качества.

Краткая характеристика основных показателей, определяющих качество мази бутаминофеновой 2 %, с указанием допустимых значений и методов испытания (показатели качества приведены в соответствии с действующей ФС РБ 0595-05 “Мазь бутаминофеновая 2 %”), приведена в таблице 5.

В процессе проведения медико-биологических (доклинических) испытаний противогерпетической мази на основе субстанции бутаминофена, была исследована токсикологическая безопасность и специфическая противогерпетическая активность препарата.

Основные показатели качества мази бутаминофеновой 2 %

№ п/п	Наименование показателя	Допустимые пределы	Метод контроля
1	Описание	Мазь от белого или белого с буроватым оттенком цвета до желтого или желтого с буроватым оттенком цвета	Визуальный
2	Подлинность	1. Появление красно-бурого окрашивания в реакции испытуемого раствора с кислотой уксусной "х.ч. ледяной" и раствором натрия нитрита при нагревании (аминогруппа)	Качественная реакция
		2. УФ-спектр поглощения испытуемого раствора в области от 230 до 320 нм должен быть идентичен спектру раствора РСО бутаминофена	Спектрофотометрический
3	Однородность	Не менее чем в 3 пробах из 4 не должно наблюдаться видимых частиц	Визуальный
4	Размер частиц	Не более 100 мкм	ГФ XI, вып. 2, с. 145
5	Масса содержимого упаковки	Не менее 3 г или 5 г	Весовой
6	pH	5,5 - 7,5	ГФ XI, вып. 1, с. 113; потенциометрический
7	Микробиологическая чистота	В 1 г мази допускается наличие не более 10 ² аэробных бактерий и грибов при отсутствии Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa и Staphylococcus aureus	ГФ XI, вып. 2, с. 193 и Изменение к ней от 16.04.2002 г., категория 2
8	Посторонние примеси	Не более 5,0 %	ТСХ
9	Количественное определение	Содержание бутаминофена в мази должно быть от 1,8 % до 2,2 %	Спектрофотометрический
10	Упаковка	В соответствии с разделом "Упаковка" ФС РБ 0595-05	
11	Маркировка	В соответствии с разделом "Маркировка" ФС РБ 0595-05	
12	Хранение	В защищенном от света месте при температуре от 15 до 25°C. Список Б	
13	Срок годности	2 года	

В ходе исследования токсикологической безопасности бутаминофена и его мазевой лекарственной формы было установлено, что бутаминофен характеризуется низкой токсичностью (LD_{50} определить не удалось). В условиях доклинических испытаний бутаминофен и мазь на его основе не проявляли местно-раздражающего, кожно-резорбтивного действия и не обладали аллергизирующими свойствами. Эмбриотоксических, тератогенных или мутагенных эффектов бутаминофена выявлено не было. Хроническое ежедневное введение бутаминофена лабораторным животным в течение 30 дней не приводило к су-

щественным функциональным или структурным нарушениям со стороны жизненно важных систем организма.

Результаты изучения токсичности и биологической безопасности бутаминофена позволили заключить, что в исследованных дозах ЛС характеризуется низкой токсичностью и является биологически безвредным для организма экспериментальных животных. В процессе исследований не было выявлено каких-либо побочных эффектов, ограничивающих проведение клинических испытаний ЛС.

В экспериментах *in vitro* была изучена противогерпетическая активность

субстанции бутаминофена по отношению к вирусам *Herpes simplex MC*, *Varicella zoster NC*, *Herpes genitalis LC* (штаммы из коллекции БелНИИЭМ МЗ РБ). Установлено, что на культуре клеток по степени выраженности противовирусного эффекта бутаминофен сопоставим с ацикловиром и фосфоноуксусной кислотой (ФУК), однако он может быть активнее указанных средств в тех случаях, когда инфицирование происходит ацикловир-устойчивым или ФУК-устойчивым вариантом вируса простого герпеса. Это является существенным преимуществом бутаминофена, поскольку резистентность вируса герпеса к противовирусным ЛС снижает эффективность терапии.

В экспериментах на лабораторных животных на модели экспериментального герпетического кератоконъюнктивита у кроликов установлено, что мазь бутаминофеновая 2 % обладает лечебным действием при местной терапии. В результате лечения у животных снижалась интенсивность клинических симптомов заболеваний, сокращались сроки их регрессии. Сравнение специфической активности мази на основе бутаминофена с мазью Ацикловир показало, что исследуемые препараты обладают сопоставимой противовирусной активностью. По результатам доклинических медико-биологических испытаний было рекомендовано проведение клинических испытаний мази бутаминофеновой 2 %.

В соответствии с решением Фармакологического комитета МЗ РБ первая фаза клинических испытаний была проведена на базе 4-й Городской клинической больницы г. Минска. Испытания проведены с участием специалистов кафедры фармакологии Белорусского государственного медицинского университета (БГМУ) (руководитель д.м.н. Кевра М.К). Цель испытаний - изучение переносимости и безопасности мази бутаминофеновой 2 % у человека. Основные задачи испытаний: исследование местного и общего действия ЛС при аппликации на кожу и слизистые оболочки здоровым добровольцам.

В результате проведения I-й фазы клинических испытаний мази бутамино-

феновой 2 % установлено, что данное ЛС при курсовом нанесении на кожу и слизистые оболочки хорошо переносилось здоровыми добровольцами. Мазь не вызывала локальных изменений кожи и слизистых оболочек на протяжении 3-х разового ежедневного применения в течение 4-х недель, а также и в более отдаленный период (через 2 недели после окончания курса аппликаций). При длительном применении ЛС не оказывало заметного резорбтивного действия на организм здоровых добровольцев.

Для оценки терапевтической эффективности мази у больных с герпетической патологией кожи, были проведены мультицентровые открытые сравнительные рандомизированные клинические испытания (вторая фаза). В соответствии с решением Фармакологического комитета МЗ РБ, испытания проводились на следующих клинических базах: в Витебском областном клиническом кожно-венерологическом диспансере (кафедра дерматовенерологии ВГМУ), в Городском клиническом кожно-венерологическом диспансере г. Минска (кафедра кожных и венерических болезней БГМУ) и в Гомельском областном кожно-венерологическом диспансере. Задачей испытаний являлось изучение терапевтической эффективности, переносимости и безопасности ЛС, изучение преимуществ и недостатков мази в сравнении с мазью ацикловира 5%, уточнение режимов и сроков применения ЛС, выяснение возможностей возникновения побочных эффектов ЛС и способов их коррекции. При проведении II фазы клинических испытаний мазь бутаминофеновая 2% была назначена 90 пациентам (испытуемая группа), мазь ацикловира 5% (производства АЗТ «Фарма») также получали 90 больных с герпетической инфекцией кожи и слизистых оболочек (контрольная группа). В группе пациентов, получавших мазь бутаминофеновую 2%, было 44 (48,9%) мужчин и 46 (51,1%) женщин. В группе больных, пролеченных мазью ацикловира 5%, было 34 (37,8%) мужчин и 56 (62,2%) женщин.

В исследования были включены пациенты в возрасте 21-75 лет (основная

группа) и 18-72 года (контрольная группа).

Таблица 6

Распределение пациентов по клиническим формам заболевания, лечение которых проводилось в рамках клинических испытаний с применением мази бутаминофеновой 2% (РУП «Белмедпрепараты») и мази ацикловир 5% (АЗТ «Фарма»)

Клиническая форма заболевания (НКБ-10)		Основная группа (мазь бутаминофеновая 2%)	Группа сравнения (мазь ацикловира 5%)
Опоясывающий лишай		20 (22,2%)	11 (12,2%)
Herpes simplex	Герпетический везикулярный дерматит (В00.1)	41 (45,6%)	55 (61,1%)
	Генитальная герпетическая инфекция (А. 60)	29 (32,2%)	24 (26,7%)
Всего:		n = 90 (100%)	n = 90 (100%)

Больным герпетической инфекцией, включенным в основную и контрольную группы, проводилось клинко-лабораторное обследование до лечения (сбор анамнеза, в т.ч. аллергологического и фармакологического, клиническое обследование, оценка состояния кожи и слизистых оболочек, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови, обследование на сифилис – КСР, ИФА, при необходимости – РИФ или ИФА на хламидии, посев на уреа-, микоплазмы, мазок и посев на гонококки, мазок на трихомонады), в процессе лечения и по окончании терапии (клиническое обследование, оценка состояния кожи и слизистых оболочек, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови).

Результаты лечения оценивались методом ежедневного клинического наблюдения и динамического протоколирования: исходно и через 7 – 14 – 21 - 35 дней после начала лечения.

Эффективность ЛС анализировали на основании данных по срокам рассасывания отека в области очага, срокам разрешения гиперемии в области очага, срокам разрешения сыпи (пузырьков, эрозий). Итоговая оценка эффективности ЛС мази бутаминофеновой и мази ацикловира проводилась в баллах, с учетом средней продолжительности лечения герпесвирусной инфекции:

0 баллов – отсутствие эффекта,

1 балл – слабый эффект (исчезновение всех клинических проявлений после 21 дня использования мази),

2 балла – хороший эффект (исчезновение всех клинических проявлений до 21 дня использования мази),

3 балла – отличный эффект (исчезновение всех клинических проявлений до 14 дней использования мази).

Переносимость ЛС оценивали как удовлетворительную при отсутствии побочных эффектов или легкой степени их выраженности; как неудовлетворительную - при появлении выраженных побочных реакций, требующих отмены ЛС.

В результате проведенных испытаний установлено, что мазь бутаминофеновая 2% обладает удовлетворительной клинической эффективностью при лечении герпетических поражений кожи и слизистых оболочек, хорошей переносимостью и безопасностью при местном применении в изученных дозировках (при нанесении тонкого слоя мази на пораженный участок кожи 4 раза в день в течение нескольких недель). По эффективности лечения герпетических поражений кожи мазь бутаминофеновая 2% практически не уступала мази ацикловира 5% (АЗТ «Фарма»), при этом испытываемое ЛС было более эффективно по сравнению с мазью ацикловира 5% при лечении герпетических поражений, лока-

лизованных на слизистых оболочках. Например, при применении мази бутаминафеновой 2% в лечении больных с простым пузырьковым герпесом, сроки рассасывания отека в области очага составляли $3,7 \pm 0,33$ дня (для препарата сравнения - $4,5 \pm 0,24$ дня); сроки разрешения гиперемии составляли $6,4 \pm 0,51$ дня (препарат сравнения - $6,8 \pm 0,3$ дня); сроки разрешения сыпи (пузырьков и эрозий) - $5,1 \pm 0,23$ дня (препарат сравнения - $5,6 \pm 0,27$ дня).

В целом, исчезновение клинических симптомов у больных с герпетической инфекцией при применении мази бутаминафеновой 2% происходило в несколько более короткие сроки, чем при применении мази ацикловира 5% [17].

У всех пациентов с герпетической инфекцией кожи и слизистых оболочек, получавших лечение мазью на основе бутаминафена, был достигнут хороший клинический эффект. Побочных реакций на аппликации мази бутаминафеновой 2% в ходе клинических испытаний выявлено не было. Индивидуальная непереносимость препарата не зарегистрирована. В ходе проведения испытаний были определены рекомендуемые дозы и продолжительность курса лечения ЛС.

Таким образом, в процессе проведения экспериментальных и клинических исследований установлено, что мазь бутаминафеновая 2 % обладает противовирусной активностью при лечении герпетических заболеваний кожи и слизистых оболочек (ВПГ-инфекция, опоясывающий лишай). ЛС способствует быстрому купированию воспалительного процесса, снижает зуд, отек, гиперемию, ускоряет образование корок, препятствует появлению свежих высыпаний. Предотвращает прогрессирование процесса, снижает вероятность кожной диссеминации.

На основании полученных результатов мазь бутаминафеновая 2 % была разрешена к медицинскому применению в качестве противовирусного (противогерпетического) средства при герпетических заболеваниях кожи и слизистых оболочек (герпес лабиальный, генитальный, опоясывающий лишай). Регистрационное удостоверение МЗ РБ № 05/08/941 от 29.09.2005г.

Производство мази бутаминафеновой 2% освоено на РУП «Белмедпрепараты» с 2005 года, в 2005 году произведено и реализовано 13,38 т.уп., в 2006 г. - 17,79 т.уп.

Несмотря на успешное создание на основе бутаминафена мазевой лекарственной формы, возможности создания с использованием этой субстанции лекарственных форм для системного применения весьма ограничены. Это связано в первую очередь с плохой растворимостью этого соединения в воде и водных растворах. Поиск соединений с противовирусной активностью, обладающих хорошей растворимостью в воде, по-прежнему является актуальной задачей. Среди нуклеозидов перспективным направлением поиска является группа производных цитидина, которые, в отличие от производных гуанозина, к которым относится ацикловир, хорошо растворимы в воде.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Prevention and control of herpesvirus diseases. Clinical and laboratory diagnosis and chemotherapy. A WHO meeting. Bull WHO 1985 - 63 (2). - P. 185-201.
2. Герпес: этиология, диагностика, лечение/ И.Ф. Баринский [и др.]; М: Медицина, 1986. - 272 с.
3. Ацикловир, субстанция. НД РБ 03570.2006
4. Машковский, М.Д. Лекарственные средства/М.Д.Машковский.-Т. 1-2. М.: Новая волна, 2005. - 1206 с.
5. Мазь ацикловира 5 %. ФС РБ 0380-02.
6. ГФ XI, выпуск 1
7. R. F. Pass, M.R. Schleiss, M. Boeckh and W. Garret. Herpes.// The Journal of International Herpes Management Forum. - 2003. - Vol. 10 (1). - P.101-118.
8. Baker DA, Blythe JG. Once-daily valaciclovir hydrochlorid for suppression of recurrent genital herpes. //Obstet Gynecol.- 1999. - Vol. 8 (1). - P.91-98.
9. Британская фармакопея, ВР 2002.
10. Циклоцитидинмонофосфат, субстанция. ВФС РБ 0789 - 03.

11. Madhu Vajpayee, Neena Malhotra. Antiviral drugs against herpes infections // Indian J. Pharmacol. 2000 vol. 32. - P. 330-338.

12. Stephen K. Tyring, MD, PhD; John M. Douglas, Jr, MD; Lawrence Corey, MD; Spotswood L. Spruance, MD; Jørgen Esmann, MD. A Randomized, Placebo-Controlled Comparison of Oral Valacyclovir and Acyclovir in Immunocompetent Patients With Recurrent Genital Herpes Infections // Arch Dermatol. -1998. – 134/ - P. 185-191.

13. Anders Helldén, Jan Lycke, Tatiana Vander, Jan-Olof Svensson, Ingegerd Odar-Cederlöf and Lars Ståhle. The aciclovir metabolite CMMG is detectable in the CSF of subjects with neuropsychiatric symptoms during aciclovir and valaciclovir treatment // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. - 2006. - 57(5). - P. 945-949.

14. Патент ВУ 6594 С1- Средство против вируса герпеса.

15. Патент ВУ 6503 С1- Противовирусное средство для лечения инфекций, вызванных вирусом простого герпеса.

16. Бутаминофен, субстанция ФС РБ 0595-05.

17. Опыт использования отечественных пртивовирусных препаратов для наружного лечения герпетической инфекции кожи и слизистых оболочек // В.Г. Панкратов [и др.]; Белорусский медицинский журнал – 2003.- №4 (6). - С. 118 – 121.

18. Порошок лиофилизированный ацикловира 0,25 г, 0,5 г и 1,0 г для приготовления раствора для инфузий. ВФС РБ 0985-06.

19. Мазь «Нуклеавир» глазная. ВФС РБ 0905 – 05.

Поступила 20.12.2006 г.
