

Препарат: “АКТИПОЛ® глазные капли”

Названия: *химическое* - парааминобензойная кислота; *генерическое* - нет; *патентованное название* - АКТИПОЛ®

## БРОШЮРА ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

АКТИПОЛ® - оригинальный препарат, патентованный в России и Азербайджане.

### Резюме

Лекарственный препарат АКТИПОЛ® глазные капли (0.007 % раствор парааминобензойной кислоты) предназначается для лечения вирусных заболеваний глаза (герпетические и аденовирусные конъюнктивиты, кератоконъюнктивиты, кератоувеиты). АКТИПОЛ® представляет собой прозрачный и бесцветный раствор, активным ингредиентом которого является циклическая аминокислота - парааминобензойная кислота - ПАБК ( $C_7H_7O_2N$ , М.м. 137, 15). УФ спектр препарата определяется в области 220-350 нм с максимумом поглощения при  $265 \text{ нм} \pm 2 \text{ нм}$  и минимум поглощения при  $232 \text{ нм} \pm 2 \text{ нм}$ . pH препарата - от 4,0 до 5,0. Препарат АКТИПОЛ® обладает способностью индуцировать эндогенный интерферон и является иммуномодулятором, регулятором продукции цитокинов, также обладает антиоксидантным, противовоспалительным, радиопротекторным действиями и ускоряет заживление роговичных ран. Повышая активность транспортных АТФ-аз ( $Na^+$  -,  $K^+$  -, и  $Mg^{2+}$  - АТФ-азы), регулирует водно-солевой баланс в глазных тканях. На основе широкого спектра противовирусного (вирус простого герпеса, герпес зостер, аденовирусы и др.) действия препарата лежит его свойство вызывать индукцию эндогенного интерферона в тканях организма. В силу этих свойств АКТИПОЛ® кроме влияния на вирус действует и на патогенетические процессы, вызываемые вирусной инфекцией. В этом заключается его отличие от противовирусных химиопрепаратов (ацикловир и др.), которые влияют только на вирус. АКТИПОЛ® обладает синергидным эффектом при совместном применении с противовирусными химиопрепаратами (ацикловир, БВДУ, ганцикловир) и антибиотиками. Он не оказывает токсического, тератогенного, мутагенного и аллергизирующего действия, а также местно раздражающего влияния на ткани глаза.

Организм млекопитающих животных и человека не синтезирует ПАБК, однако, она является постоянным компонентом их метаболизма за счет поступления с пищей и, что особенно важно, благодаря бактериям-симбионтам (*Escherichia coli*) - постоянным продуцентам эндогенной ПАБК. Этим объясняется хорошая совместимость ПАБК с тканями организма и определяет отсутствие побочных эффектов АКТИПОЛА®. Препарат содержит очень низкие концентрации ПАБК. В организме ПАБК быстро

метаболизируется и выводится с мочой и калом. АКТИПОЛ® является новым противовирусным препаратом (Патент РФ № 2116070 на изобретения “Фармацевтическая композиция”, рег. № 2000/113/2).

Клинические испытания АКТИПОЛА® для инъекций и в виде глазных капель при различных формах вирусных поражений глазного яблока - конъюнктивитах, кератоконъюнктивитах и кератouveитах (вирус простого герпеса, герпес зостер и аденовирус), показали, что препарат по эффективности лечения не уступает и по ряду параметров эффективности превосходит широко применяемые специфические противовирусные средства (ацикловир, ИДУ, полудан, интерферон). Ацикловир не применяется при аденовирусных инфекциях. В отличие от ацикловира, который малоэффективен при глубоких формах герпетических кератитов, АКТИПОЛ® высоко эффективен при этих формах офтальмогерпеса. АКТИПОЛ® обладает хорошей переносимостью и в отличие от сравниваемых противовирусных препаратов практически не вызывает побочных явлений. Кроме этого препарат эффективен при кератопатиях инфекционного, посттравматического, и постоперативного генеза.

Исходя из фармакологических свойств и на основании экспериментальных результатов проведенные клинические исследования показали, что АКТИПОЛ® эффективен при лечении возрастных макулярных дистрофиях, при дегенерациях сетчатки типа пигментного ретинита, ожогах и травмах глазах.

### **Физические, химические и фармацевтические свойства и состав лекарственной формы.**

Химическое название препарата - *пара*аминобензойная кислота (ПАБК), патентованное название - АКТИПОЛ®.

Состав: Кислоты *n*-аминобензойной 0,07 г; натрия хлорид 0.9 г и воды для инъекций до 1 л. Относится к противовирусным препаратам, является индуктором эндогенного интерферона. АКТИПОЛ® является:

- регулятором ферментативной активности (Акберова С.И. и др. 2003, Андреев Г.В. и др., 1996, Васильева С.В. 1989, Дрозд Н.Н. и др., 2000, Рапопорт И.А и др., 1982)
- иммуномодулятором, регулятором продукции цитокинов (Абдуллаева А.М., 2002, Акберова С.И., и др., 2001, Акберова С.И. и др. 2006.)
- биоантиоксидантом (оказывает антигипоксическое действие, защищает от окислительного стресса) (Магомедов Н.М. и др., 2000)
- регулятором размножения клеток, стимулируя процессы заживления ран и регенерации глазных тканей (Рапопорт И.А. 1987, Строева О.Г. и др., 1990, Строева О.Г. и др., 1997)

- регулятором водно-солевого баланса (осморегуляции) (Акберова С.И. и др. 2003)
- обладает радиопротекторным действием (Панова И.Г. и др., 2000, Рапопорт И.А. и др., 1979, Строева О.Г. и др., 1997)
- в комбинации с модифицированными нуклеозидами (ацикловир, ганцикловир и др.) и антибиотиками обладает синергидным эффектом (Галегов Г.А. и др., 1997, Richards R.M. et. al., 1993)
- активизирует процессы фибринолиза (Андреевко Г.В. и др., 1996)
- обладает антитромботическим действием (Дрозд Н.Н. и др., 2000)

Экспериментальные и клинические исследования показали, что перечисленные фармакологические свойства АКТИПОЛ® проявляет **только** при патологии, а в нормальных состояниях не влияет на различные процессы в организме. Поэтому препарат практически не обладает побочным действием.

АКТИПОЛ® представляет собой прозрачный и бесцветный раствор, активным ингредиентом которого является *para*-аминобензойная кислота (ПАБК  $C_7H_7O_2N$ ; М.м. 137, 15). УФ спектр определяется в области 220-350 с максимумом поглощения при 265 нм  $\pm$  2 нм и минимумом поглощения при 232 нм  $\pm$  2 нм. рН препарата - от 4,0 до 5,0. ПАБК - циклическая аминокислота, природная синтезируемая дрожжами, некоторыми бактериями и растениями, или синтетическая, используется для синтеза лекарственных соединений (например, новокаина, анестезина и др.), для защиты от повреждающего действия ультрафиолета (Алмоева Д.А., 1952; Н. Verwell, J. Stevenick, 1981; Mackie B.S., Mackie L.E., 1999 и др.), в медицине в качестве пищевых добавок, будучи включенной в группу витаминов В, в диагностических тестах при исследовании состояния желудочно-кишечного тракта (Trautwin R., Niessen K.H., 1981; Meyer B., Gyr V., 1987; Kostic N. et. al. 1992) и др.

#### **Способ применения и дозы:**

АКТИПОЛ® применяется путем инстилляций в конъюнктивальный мешок по 2 капли 3-8 раз в день в течение 10 -30 дней и в виде субконъюнктивальных, пара- и ретробульбарных инъекций. В зависимости от формы, тяжести заболевания и динамики излечения препарат применяется либо только в виде инстилляций или в комбинации инстилляций и инъекций. Биологическая и токсикологическая характеристика препарата, экспериментальные и клинические данные не ограничивают длительность лечения. В острый период заболевания инстилляций проводят 6-8 раз в день и по мере улучшения - 3-4 раза в день.

При конъюнктивитах и не осложненных поверхностных формах вирусного кератита лечение проводится только в виде инстилляций в конъюнктивальный мешок. После клинического выздоровления

рекомендуется продолжать инстилляцию по 2 капли 3 раза в день в течение дальнейших 5-7 дней.

На курс лечения при всех типах дистрофии сетчатки рекомендуются ежедневные перивазальные (по 1 мл+ 0.3мл 2% новокаин) или ретробульбарные (по 0.5 мл+ 0.2мл 2% новокаин) инъекции АКТИПОЛА® в течение 10 дней. Далее рекомендуется продолжение лечения АКТИПОЛМ в виде инстилляций по 1-2 кап. 3-4 раза в день, в течении 1 месяца. Курсы лечения необходимо повторять через каждые 6 месяцев.

Не рекомендуется совместное применение АКТИПОЛА с сульфаниламидами (альбуцидом).

Хранить в защищенном от света месте.

#### Литература

1. Абдуллаева А.М. Эпидемиологическая и клиничко-иммунологическая характеристика кератоконуса в Азербайджане, патогенетическое лечение. //Автореф. канд. мед. наук. Баку, 2002. 27с.
2. Алмоева Д.А. К вопросу о защитных свойствах парааминобензойной кислоты при действии ультрафиолетовой радиации. // Фармакология и токсикология. - 1952. - Т.15. - №.1. - С.36-38.
3. Андреевко Г.В., Карабасова М.А., Лютова Л.В. и др. Влияние парааминобензойной кислоты на фибринолитическую активность крови // Докл. РАН. 1996. - Т.346.- №2. С.268-270.
4. Акберова С.И., Ершов Ф.И., Мусаев Галбинур П.И. и др. Динамика интерферонового статуса у больных с герпетическими кератитами при лечении нового индуктора интерферона актиполлом.//Вест. Офтальмол. 2001. - № 1. С. 33-36
5. Акберова С.И., Галбинур А.П., Бабаев Х.Ф. Влияние парааминобензойной кислоты на активность  $Na^{+}$ -,  $K^{+}$ -,  $Mg^{++}$ - и  $Ca^{++}$ - аденозинтрифосфатаз в глазных тканях после гипоксии //Рефракционная хирургия и офтальмология. 2003 -.№4. - С. 31- 37
6. Акберова С.И., Э.Б. Тазулахова, П.И. Мусаев Галбинур и др. Влияние парааминобензойной кислоты на продукцию интерлейкина-6 у больных герпетическими кератитами. // Вест. Офтальмол. 2006. - № 5. С. 23-26
7. Васильева С.В. ПАБК – важнейший элемент системы обеспечения генетической стабильности клеток // Химические мутагены и пара-аминобензойная кислота в повышении урожайности с/х растений. М. Наука. С. 230-240.
8. Дрозд Н.Н., Макаров В.А., Мифтахова Н.Т. и др. Парааминобензойная кислота как противотромботический агент // Онтогенез. 2000. - Т. 31. - №4. - С. 265-267.
9. Магомедов Н.М., Мусаев Галбинур П.И., Акберова С.И. и др. Парааминобензойная кислота - биоантиоксидант // Онтогенез. 2000. - Т. 31. - №4. - С. 264-265.
10. Панова И.Г., Померанцева М.Д., Рамайя Л.К. Влияние парааминобензойной кислоты на цитогенетические эффекты и выживаемость при рентгеновском и  $\gamma$ -облучении крыс и мышей // Онтогенез. 2000. - Т.31. - №.4. - С. 267-268.
11. Строева О.Г., Панова И.Г., Мельникова И.И. Исследование защитных свойств парааминобензойной кислоты на роговице взрослых крыс при рентгеновском облучении // Докл. РАН.1997. - Т. 355. - №4. - С. 564-566.
12. Строева О.Г., Поплинская В.А., Хорошилова-Маслова И.П., Рапопорт И.А. Стимуляция образования мембранных дисков наружных сегментов фоторецепторных клеток

- сетчатки у крыс с помощью парааминобензойной кислоты // ДАН СССР.1990. Т.314. №2. С.483-487.
13. Рапопорт И.А. Васильева С.В., Давниченко Л.С. Роль п-аминобензойной кислоты в репарации повреждений, индуцированных УФ- и  $\gamma$ -излучениями // Докл. АН СССР. 1979. - Т.247. - С. 231-234
  14. Рапопорт И.А., Иваницкая Е.А., Кожевникова Н.А., Путрина И.Д. Активация ферментов нуклеинового обмена под влиянием витамина п-аминобензойной кислоты (ПАБК) // Улучшение культурных растений и химический мутагенез в селекционном процессе. 1982. М Наука С. 40-42.
  15. Рапопорт И.А. Значение генетически активных соединений в фенотипической реализации признаков и свойств // Химический мутагенез в селекционном процессе. 1987. - М. Наука. С. 3-53.
  16. Kostic N., Bozanic M., Vukovic A. Diagnostic value of the NBT-PABA test in the Functional evaluation of the exocrine pancreas. //Srp. Arb. Celok. Lek. - 1992. - Vol.120. - N.9-10. - P.269-272.
  17. Mackie D.S., Mackie L.E. The PABA story. // Australas. J. Dermatol. - 1999. - Vol.40.- N.1 - P.51-53.
  18. Meyer B., Gyr V. Significance of the oral NBT-PABA test for the diagnosis of pancreatitis. // Leber. Magen. Darm. - 1987. - Vol.17. - N.5. - P.334-338.
  19. Richards R.M., Xing D.K Investigation of synergism between combinations of ciprofloxacin, polymyxin, sulphadiazine and p-aminobenzoic acid. // J.Pharm. Pharmacol.- 1993.- Vol.45. P. 171-175.
  20. Trautwein R., Niessen K.H. Splitting activity of fastrointestinal mucosa PABA-peptide as a substrate. // Monatsschr. Kinderheilkd. - 1981. - Vol.129. - N.2. - P.101-104.
  21. Verwell H., Van Steveninck I. Protective effect of semicarbazide and p-aminobenzoic acid against ozone toxicity. //Biochem.Pharmacol. - 1981. - V.30. - N10. - P.1033-1037.

### **Доклинические исследования.**

**Введение.** На основе многочисленных исследований установлены фармакологические свойства предлагаемого препарата, показавшие, что он является индуктором эндогенного интерферона, регулятором продукции цитокинов (провоспалительного интерлейкина -6), антиоксидантом, радиопротектором и ускоряет заживление роговичных ран; обладает синергидным эффектом при сочетанном применении с антибиотиками и противовирусными химиопрепаратами (ацикловир, ганцикловир, БВДУ и др.). Препарат не оказывает токсического, аллегизирующего и местно раздражающего действия. В организме препарат быстро метаболизируется и выводится из организма с калом и мочой. Ниже приводится описание методов и результатов, обосновывающие эти заключения.

**Фармакологические свойства.** На модели экспериментального герпетического кератита у кроликов (12 животных) установлено, что ПАБК (0.007% раствор) при локальном применении (инстилляции по 2 капле 3-5 раз в день в комбинации с субконъюнктивальными инъекциями в неделю 2-3 раза) обладает терапевтическим эффектом и достоверно снижает инфекционный титр вируса герпеса в роговице (Акберова С.И. и др. 1996). Курс лечения - 12-13 дней. В этом опыте древовидный герпетический

кератит был вызван нанесением вируса (ВПГ-1 штамм L<sub>2</sub>) на роговицу кроликов после предварительной ее скарификации. Критерием эффективности служили время эпителизации эрозии роговицы, исчезновение роговичного синдрома и время полного исчезновения всех клинических симптомов, а также по оценке инфекционного титра вируса в роговице.

В специальных экспериментальных исследованиях было показано, что ПАБК является индуктором эндогенного интерферона. На глазах кроликов было показано, что 0.007 % раствор ПАБК при субконъюнктивальном однократном и повторном введениях вызывает индукцию высоких титров интерферона как в поверхностных, так и глубоких структурах глаза (уровень интерферона определяли через 4, 6, 12 и 48 ч). Были использованы 2 концентрации раствора ПАБК (0.007 и 0.06 %) и для сравнения – полудана (Поли А:У). Наиболее активным в индукции интерферона является 0.007 % раствор ПАБК. В сравнении с полуданом ПАБК вызывает более высокий титр интерферона в глубоких структурах глаза. Таким образом показано, что основным механизмом противовирусного действия ПАБК является индукция эндогенного интерферона (Акберова С.И. и др., 1999).

На нескольких видах лабораторных животных (крысы, морские свинки и кролики) установлено, что ПАБК является эффективным биоантиоксидантом. При парабульбарном, субконъюнктивальном введении и применения в виде инстилляций в конъюнктивальный мешок (3-4 раза в день по 1 капле) раствор ПАБК в диапазоне концентраций от 0.007 до 0.08 % оказывает выраженное антиоксидантное действие. на ткани глаза (роговица, хрусталик, ткани увеального тракта, сетчатка) (Акберова С.И. и др., 1998, Магомедов Н.М., и др. 2000.).

При проникающих ранах роговицы у животных 0.007% раствор ПАБК применении в виде глазных капель (3-4 раза в день по 1 капле) способствует заживлению ран, ускоряя эпителизацию и стимулируя пролиферацию стромальных клеток в области раны. (Сологуб А.А. и др., 1994)

В цитологических исследованиях, проведенных на роговице лабораторных животных, подвергнутых тотальному X- облучению, было показано, что 0.007% раствор ПАБК при инстилляции в конъюнктивальный мешок ( по 1 капле 3-4 раза в день) оказывает радиопротекторное и лечебное действие (Строева О.Г. и др., 1997, Панова И.Г. и др., 2000).

## Литература

1. Акберова С.И., Леонтьева Н.А., Строева О.Г., Галегов Г.А. //Вест. Офтальмол. - 1996. - №. 4. - с. 23-26 .
2. Акберова С.И., Мусаев Галбинур П.И., Магомедов Н.М. // Вест. Офтальмол. - 1998. - №. 6. - с. 39-44
3. Акберова С.И., Тазулахова Э.Б., Мусаев Галбинур П.И., Леонтьева Н.А., Строева О.Г. //Вест. Офтальмол. - 1999. - №. 1. - с. 24-27
4. Магомедов Н.М., Мусаев Галбинур П.И., Акберова С.И. и др. // Онтогенез. 2000. - Т. 31. - №4. - С. 264-265.
5. . Сологуб А.А., Панова И.Г., Строева О.Г. // Онтогенез. - 1994. - Т. 25. - № 6. - С. 54-59.
6. Панова И.Г., Померанцева М.Д., Рамайя Л.К. Влияние парааминобензойной кислоты на цитогенетические эффекты и выживаемость при рентгеновском и  $\gamma$ -облучении крыс и мышей // Онтогенез. 2000. - Т.31. - №.4. - С. 267-268.
7. Строева О. Г., Панова И.Г., Мельникова И.И. // Докл. РАН. - 1997. - Т.355. - № 4. - С.564-566

**Экспериментальная фармакология.**

АКТИПОЛ<sup>®</sup> относится к противовирусным препаратам.

Предлагаемый препарат оказывает прямое и опосредованное антивирусное действие, что было показано в культуре вирусов простого герпеса и на модели экспериментального герпетического кератита у кроликов (Акберова С.И и др., 1996).

На основе тестов по оценке аллергенных свойств и хронической токсичности на тканях глаза в макро- и микроскопических исследованиях (гистологических и цитологических) была установлена полная безопасность препарата. Специальные исследования на беременных самках показали, что АКТИПОЛ<sup>®</sup> не обладает ни эмбриотоксическим, ни тератогенным действием (Строева О.Г., Попов В.Б., 1998 ).

**Метаболизм и фармакокинетика изучаемого препарата у животных.**

Как химическое соединение ПАБК известна с 1863 г. и вещество со свойствами витамина - с 1939 г. Интерес к биологическим свойствам ПАБК появился в связи с исследованиями синтеза сульфамидных препаратов (Woods, 1940). ПАБК необходима для синтеза фолиевой кислоты, одного из незаменимых витаминов группы В. Для биосинтеза ПАБК требуется три отдельных белка - PabA, PabB и PabC, и, соответственно, экспрессия кодирующих их генов - pabA, pabB и pabC. Кооперативное действие PabA и PabB (независимые компоненты аминоксидохоризмат синтазы) конвертирует глутамин и хоризмат в глутамат и 4-амино-4-деоксихоризмат, который затем с помощью PabC (аминоксидохоризмат лиаза) превращается в пара-аминобензойную кислоту (ПАБК) и пируват (Green, Nichols, 1991; Green et al., 1992; Roux, Walsh, 1992).

Синтезируемая бактериями-симбионтами и поступающая с пищей ПАБК всасывается в тонком и толстом кишечнике ( Rong N. Et. al., 1991;

Yamamoto A. Et. al., 1991) и попадает в кровяное русло (Ichikawa M. et. al., 1991; Stand F. Et. al., 1997; 1998), где она быстро метаболизируется. Основные производные ПАБК в организме млекопитающих представлены *n*-ацетамидобензойной, *n*-аминогиппуровой и *n*-ацетамидогиппуровой кислотами, из которых преобладающей формой является первая. При внутривенном введении кроликам ПАБК в дозе 20 мг/кг время полужизни метаболитов равно  $10.90 \pm 1.03$  мин для ПАБК,  $24.61 \pm 6.42$  мин для *n*-ацетамидобензойной,  $12.81 \pm 6.04$  для *n*-аминогиппуровой и  $11.27 \pm 2.77$  мин для *n*-ацетамидогиппуровой кислот. Ацетилиция ПАБК осуществляется тканями организма с помощью ариламинов-N-ацетилтрансфераз (НАТ-1 и НАТ-2) (Cribb et al., 1991; Barbieri et al., 1997), которые экспрессируются в большей части клеток периферической крови: кровяных пластинках (тромбоцитах), мононуклеарных лейкоцитах, лимфоцитах, полиморфоядерных нейтрофилах (гранулоцитах), Т-клетках, культивируемых фибробластах, а также в плаценте, почечном эпителии, в **тканях глаза**, печени и других органах. (Barbieri V. et al., 1994, 1995). При подкожном введении крысам меченный  $^3\text{H}$ -ПАБК через 3 ч после введения наивысшее содержание метки определялось в печени, крови и в сетчатке (Строева О.Г., и др. 1992). При введении  $^3\text{H}$ -ПАБК в глаз кролика методом фонофореза и регистрации метки методом жидкостной сцинтилляции, метка была обнаружена во всех тканях глаза, включая сетчатку. Через 1 ч содержание метки было выше, чем через 3 ч после введения изотопа. (Панова И.Г. и др., 1995). Хорошая биодоступность ПАБК обусловлена ее липофильностью, низким молекулярным весом и характеристикой химической структуры.

#### Литература

1. Акберова С.И., Леонтьева Н.А., Строева О.Г., Галегов Г.А. //Вест. Офтальмол. - 1996. - № 4. - с. 23-26 .
2. Мецлер Д. // В кн.: Биохимия. - 1980. - Т.2. - С.32-33.
3. Панова И.Г., Фатеева В.И., Петрищева Т.С. и Фридман Ф.Е. // Известие РАН. Сер. биол - 1995. - № 4. - с. 487-489.
4. Строева О.Г., Ершов А.В. и др. // Известие РАН. Сер. биол - 1992. - № 3. - с. 459-462.
5. Строева О.Г., Попов В.Б. // Онтогенез. – 1998. – Т.29. - №6. – С.444-449
6. Barbieri V., Papadogiannarkis N., Eneroth P. et. al. Identification of a substance, previously shown to enhance mitogenesis of human lymphocytes as the acetamide of p-aminobenzoic acid. //Bichem. Biophys. Acta. - 1994. - Vol.1214. - N.3. - P.309-316.
7. Barbieri V., Papadogiannarkis N., Eneroth P., Olding L.B. Arachidonic acid is a preferred acetyl donor among, fatty acids in the acetylation of p-aminobenzoic acid by human lymphoid cells. // Bichem. Biophys. Acta. - 1995. - Vol.1257. - N.2. - P.157-166.
8. Barbieri V., Papadogiannarkis N., Eneroth P. et. al. P-aminobenzoic acid, but not its metabolite p-acetamido-benzoic acid, inhibits thrombin induced thromboxane formation in human platelets in a non NSAID like manner // Tromb. Res. - 1997. - Vol.86. - N2. - P.127-929.



9. Cribb N.E., Grant D.M., Miller M.A., Spielberg S.B. Expression of monomorphic arylamine N-acetyltransferase (NAT1) in human leucocytes. // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 1991. - Vol.259. - N.3. - P.1241-1246.
10. Green J.M., Nichols B.P. P-aminobenzoate biosynthesis in *Escherichia coli*. // J. Biol. Chem. - 1991. - Vol.266. - N.20. - P.12971-12973.
11. Green J.M., Merkel W.K., Nichols B.P. Characterization and sequence of *E. coli* *pabC*, the gene encoding aminodeoxychorismate lyase, a pyridoxal phosphate-containing enzyme. // J. Bacteriol. - 1992. - Vol.174. - N.16. - P.5317-5323.
12. Ichikawa M., Kato T., Kawahara M. et. al. A new multiple-unit oral floating dosage system. II: In vivo evaluation of floating and sustained-release characteristics with p-aminobenzoic acid and isosorbide dinitrate as model drugs. // J. Pharm. Sci. - 1991. - Vol.80. - N.12. - P.1153-1156.
13. Rong N., Selhub J., Gardin B. R., Rosenberg J.H. Bacterially synthesized folate in rat intestine is incorporated into host tissue folyl polyglutamates. // J. Nutr. - 1991. - Vol.21. - N.2. - P.1955-1959.
14. Roux B., Walsh C.T. P-aminobenzoate synthesis in *Escherichia coli*: kinetic and mechanistic characterization of the aminotransferase *PabA*. // Biochemistry. - 1992. - Vol.31. - N.30. - P.6904-6910.
15. Song D.J., Hsu K.Y. Determination of p-aminobenzoic acid and its metabolites in rabbit plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. // J. Chromatogr. B. Biomed. - 1996. - Vol.677. - N.1. - P.69-75.
16. Stand F., Fendrich Z., Jindrova O., Laznicek M. Pharmacokinetic examination of p-aminobenzoic acid passage through and the small intestine in rats. // J. Drug. Target. - 1997. - Vol.5. - N.1. - P.57-65.
17. Stand F., Fendrich Z., Jindrova O., Hartl J., Laznicek M. Different transfers of N-acetyl-p-aminobenzoic acid and p-aminobenzoic across the placenta and the small intestine in rats. // J. Drug. Target. - 1998. - Vol.5. - N.3. - P.207-213.
18. Yamamoto A., Sakane T., Shibukawa M. et. al. Absorption and metabolic characteristics of p-aminobenzoic acid and its isomer, m-aminobenzoic acid (mABA) from the rat small intestine. // J. Pharm. Sei. - 1991. - Vol.80. - N.11. - P.1067-1071.
19. Woods D. The relation of p-aminobenzoic to the mechanism of the action of sulphanilamide. // Brit. J. exp. Path. - 1940. - N.21. - P. 74-90.

### **Токсикология.**

Согласно “Методическим рекомендациям по оценке аллергенных свойств фармакологических средств” была проведена конъюнктивальная проба. Для постановки пробы вводили 2 капли 0.007 и 0.07 % растворов *p*-аминобензойной кислоты в конъюнктивальный мешок морских свинок в опыте (по 3 животных, 6 глаз) и физиологический раствор в контроле (по 3 животных, 6 глаз). Реакцию учитывали через 15 мин (быстрая реакция) и 48 час (гиперчувствительность замедленного типа), оценивая по стандартной шкале. Результаты проведенного исследования показали, что растворы *p*-аминобензойной кислоты не вызывает покраснений конъюнктивы.

Исследование хронической токсичности препарата на ткани глаза проводили методом ежедневной инстилляцией 0.007 и 0.07 % растворов *p*-аминобензойной кислоты по 2 капли 6-8 раз в день в течение 2-х месяцев в конъюнктивальный мешок глаз кроликов (по 3 кролика в каждой группе).

В контрольной группе в тех же условиях использовали физиологический раствор. Глаза исследовали при боковом освещении и с помощью бинокулярного микроскопа. Не было выявлено никаких отклонений от контроля. Гистологическое исследование показало, что состояние глазных тканей (конъюнктивы, роговицы, склеры, хрусталика, тканей увеального тракта и сетчатки) в опыте и контроле не отличались. Таким образом, инстилляцией 0.007 и 0.07 % растворов *p*-аминобензойной кислоты не вызывает местной реакции.

По тесту влияния ПАБК (0.007% и 0.07 % растворы) на эпителизацию роговицы кроликов эксперименты показали, что этот препарат соответствует стандартам, установленным для лекарств, применяемых при офтальмогерпесе (Майчук Ю.Ф., 1981). В конъюнктивальный мешок после скарификации роговицы (трипан диаметром 5 мм) инстиллировали растворы *p*-аминобензойной кислоты (по 5 кроликов, 10 глаз) и в контроле 0.09 % раствор NaCl (5 кроликов, 10 глаз) 8-10 раз в день. В опыте полная эпителизация происходила в среднем через 48 ч, а в контроле через 48-54 ч, установленная с применением теста окрашивания флюоресцином.

Было установлено, что субконъюнктивальное введение 0.01 % раствора ПАБК кроликам не вызывает патологических изменений со стороны конъюнктивы и других тканей глазного яблока у кроликов (гистологические и биомикроскопические исследования).

Исследование потенциальной активности ПАБК в тесте на индукцию **хромосомных aberrаций** в клетках костного мозга мышей (эксперименты проводили в соответствии с “Методическими рекомендациями по оценке мутагенности новых лекарственных средств”) показало, что ПАБК (в дозах 10 и 1000 мкг/кг) не обладает цитогенетической активностью и следовательно, **не обладает генотоксичностью** в исследованных концентрациях.

АКТИПОЛ® не обладает эмбриотоксическим и тератогенным действием. Для изучения влияния ПАБК на развитие зародышей беременным крысам ежедневно внутрибрюшинно вводили 0.3 % -ный раствор ПАБК в дозе 5 мг/кг, (0.3 мл/ 200 г): в группе 2 в течение доимплантационного периода (1-6 сут беременности), в группе 3 в течение периода органогенеза (6-16 сут беременности) и в группе 4 в течение 1-16 сут беременности. В группе 5 парааминобензойную кислоту вводили внутрибрюшинно в дозе 15 мг/кг (0.3 мл/200 г три раза в день) в течение 6-16 сут беременности и в группе 6 - внутрижелудочно в виде суспензии в дозе 50 мг/кг в день в течение 1-16 сут беременности. В контроле (группа 1) в течение 1-16 сут беременности внутрибрюшинно вводили физиологический раствор.( 0.3 мл/ 200 г). Вскрытие самок, учет количества желтых тел, мест имплантации, числа резорбированных и погибших плодов и оценку развития плодов с учетом массы их тела, теменно-кобчикового размера и массы плаценты проводили на 20-е сут беременности. ПАБК при всех изученных дозах не оказывает

повреждающего действия и не нарушает процессов органогенеза. В дозах 5 мг/кг и 15 мг/кг испытуемый препарат, не затрагивая процессов роста, вызывает сужение разброса крайних значений теменно-кобчикового размера и массы тела, что отражает нормализацию роста плодов внутри помета (Строева О.Г., Попов В.Б., 1998).

*В одном миллилитре препарата АКТИПОЛ содержание ПАБК равно 0.07 мг.* Результаты вышеперечисленных исследований, биологическая и фармакологическая характеристика и очень низкая концентрация ПАБК в препарате определяют безвредность и хорошую переносимость препарата, что и было подтверждено в больших клинических исследованиях.

#### Литература

1. Майчук Ю.Ф. // в кн.: Вирусные заболевания глаз. - М., Медицина. - 1981. - 261 с.
2. Строева О.Г., Попов В.Б. //Онтогенез. - 1998. - Т.29. - № 6. - с. 488-493

### **Клинические исследования. Безопасность и эффективность**

Фармакинетика и биотрансформация ПАБК в организме человека принципиально не отличается от таковых у млекопитающих (Trautwin R., Niessen K.H., 1981; Meyer B., Gyr V., 1987; Kostic N. et. al. 1992).

#### Литература

1. Kostic N., Bozanic M., Vukovic A. Diagnostic value of the NBT-PABA test in the Functional evaluation of the exocrine pancreas. //Srp. Arb. Celok. Lek. - 1992. - Vol.120. - N.9-10. - P.269-272.
2. Meyer B., Gyr V. Significance of the oral NBT-PABA test for the diagnosis of pancreatitis. // Leber. Magen. Darm. - 1987. - Vol.17. - N.5. - P.334-338.
4. Trautwein R., Niessen K.H. Splitting activity of fastointestinal mucosa PABA-peptide as a substrate. // Monatsschr. Kinderheilkd. - 1981. - Vol.129. - N.2. - P.101-104.

Клинические испытания показали, что многократная инстилляция и ежедневные инъекции препарата АКТИПОЛ® (0.007% раствор *n*-аминобензойной кислоты) в течение 3-5 недель не вызывает раздражающих и аллергизирующих реакций.

Результаты клинических испытаний АКТИПОЛ® для инъекций и в виде глазных капель при различных формах вирусных поражений глазного яблока - конъюнктивитах, кератоконъюнктивитах и кератоувеитах (вирус простого герпеса, герпес зостер и аденовирус), показали, что предлагаемый препарат по эффективности лечения не уступает и по ряду параметров эффективности превосходит широко применяемые специфические противовирусные средства (ацикловир, полудан, интерферон, ИДУ). Известно, что ацикловир малоэффективен при глубоких формах офтальмогерпеса и не применяется при аденовирусных инфекциях. В отличие от ацикловира и комбинированного лечения мазью ацикловир + лейкоцитарный интерферон АКТИПОЛ® эффективен при глубоких формах офтальмогерпеса.

АКТИПОЛ® обладает хорошей переносимостью и в отличие от сравниваемых противовирусных препаратов практически не вызывает побочных явлений. Актипол эффективен при ожогах и травмах глазного яблока, кератопатиях различного генеза. (Акберова С.И., Мусаев Галбинур П.И., 2000; Ченцова О.Б., Харченко Л.Н., 2000; Акберова С.И., 2002 и отчеты клиник - приложение 1).

Клинические исследования показали, что АКТИПОЛ® является эффективным лекарственным препаратом в лечении возрастной макулярной дистрофии (ВМД). При этом происходит повышение биоэлектрической активности, как макулярной зоны, так и наружных (полочек, колбочек) и внутренних (биполяры, клетки Мюллера) слоев сетчатки у больных ВМД. Кроме этого, улучшается кровоснабжение оболочек глаза, так как отмечается положительная динамика показателей скорости кровотока в глазной, центральной артерии сетчатки, задних коротких цилиарных артериях и снижение периферического сопротивления в этих сосудах. Таким образом, при лечении с препаратом АКТИПОЛ® у больных ВМД происходит ускорение кровообращения оболочек глаза и улучшение метаболических процессов в сетчатке (Мошетьова Л.К. и др. 2006)

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Акберова С.И., Мусаев Галбинур П.И. //Вест. Офтальмол. - 2000. - №. 2. - с. 24-27.
2. Акберова С.И. //Вест. Офтальмол. - 2002. - №. 2. - с.17-20
3. Мошетьова Л.К., Ермакова Т.Н., Иманова С. Ф. // Рефракционная хирургия и офтальмология. 2006 –Т.6. - №4 - С. 43-46.
4. Ченцова О.Б., Харченко Л.Н. // Онтогенез. - 2000. - Т. 31. - № 4. - С. 259-283.