



(51) МПК
A61K 38/06 (2006.01)
A61K 38/07 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013143041/15, 25.03.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 25.03.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 28.03.2011 US 61/468,212

(43) Дата публикации заявки: 27.03.2015 Бюл. № 9

(45) Опубликовано: 10.05.2016 Бюл. № 13

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO0212269 A2, 14.02.2002.
 US6987088, 17.01.2006. ZHANG D. et al.
 Structural interaction of natural and synthetic inhibitors with the venom metalloproteinase, atrolysin C (form d). Proc Natl Acad Sci USA, 1994, Aug 30;91(18):8447-51.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 23.09.2013

(86) Заявка РСТ:
 IL 2012/050105 (25.03.2012)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2012/131676 (04.10.2012)

Адрес для переписки:

123242, Москва, Кудринская площадь, 1, а/я 35,
 "Михайлюк, Сороколат и партнеры-патентные поверенные"

(72) Автор(ы):

ПРИМОР Нафтали (IL)

(73) Патентообладатель(и):

**С.И.С. ШУЛОВ ИННОВЭЙТИВ САЕНС
 ЛТД. (IL)**

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ КОЖНЫХ НАРУШЕНИЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области фармацевтики и медицины и касается фармацевтической композиции, содержащей пептид, выбранный из группы рGLU-ASN-TRP-LYS-C8, рGLU-ASN-TRP-TRP и рGLU-ASN-TRP для местного применения для уменьшения интенсивности симптомов кожного нарушения у субъекта, где кожное нарушение выбрано из группы, состоящей из вирусной инфекции герпеса, вирусной инфекции ветряной оспы, сыпи, укусов насекомых, укусов медуз, ожогов, псориаза, зуда,

кожной аллергической реакции, поражений кожи, вызванных побочными эффектами или осложнениями после применения лекарственного средства или терапевтического лечения, где симптомы выбраны из группы, состоящей из покраснения кожи, отека, зуда, почесывания, ощущения жжения, сыпи, водянки, очагов поражения, волдырей и псориазического шелушения, где непосредственно лечение боли исключено. Изобретение обеспечивает снижение тяжести и ускорение ослабления симптомов,

связанных с кожными нарушениями. 1 табл.

RU 2583137 C2

RU 2583137 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 38/06 (2006.01)
A61K 38/07 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2013143041/15, 25.03.2012**

(24) Effective date for property rights:
25.03.2012

Priority:

(30) Convention priority:
28.03.2011 US 61/468,212

(43) Application published: **27.03.2015** Bull. № 9

(45) Date of publication: **10.05.2016** Bull. № 13

(85) Commencement of national phase: **23.09.2013**

(86) PCT application:
IL 2012/050105 (25.03.2012)

(87) PCT publication:
WO 2012/131676 (04.10.2012)

Mail address:

**123242, Moskva, Kudrinskaja ploshchad, 1, a/ja 35,
"Mikhajljuk, Sorokolat i partnery-patentnye
poverennye"**

(72) Inventor(s):
PRIMOR Naftali (IL)

(73) Proprietor(s):
**S.I.S. SHULOV INNOVATIVE SCIENCE LTD.
(IL)**

(54) METHOD FOR TREATMENT OF SKIN DISORDERS

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to a pharmaceutical composition containing peptide selected from a group of pGLU-ASN-TRP-LYS-C8, pGLU-ASN-TRP-TRP and pGLU-ASN-TRP for local application for relieving symptoms of skin disorders in a subject, where skin disorder is selected from a group consisting of herpes virus infection, viral infection varicella-zoster virus, scars, insect bites, jelly fish bites, burns, psoriasis, itching, skin allergic reaction, skin damages caused by

side effects or complications after application of a drug or therapeutic treatment where symptoms are selected from a group consisting of skin redness, oedema, itching, burning sensation, tingling sensation, rash, dropsy, lesions, blisters and psoriatic peeling, where directly excluded pain treatment.

EFFECT: invention reduces severity and speeds up relief of symptoms related to skin disorders.

1 cl, 1 tbl

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к способу лечения кожных нарушений.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Кожа является наиболее обширным органом и отделяет внутреннюю часть организма от внешней среды. Она выполняет несколько важных функций, включая защиту тела от микроорганизмов, которые могут вызывать инфекции, осознание внешней среды, регуляцию температуры тела и поддержание гомеостаза организма.

Условия, которые приводят к раздражению, загрязнению или воспалению кожи, могут вызывать симптомы, такие как покраснение, отек, жжение и зуд. Аллергия, раздражители, генетическое строение и определенные заболевания и проблемы иммунной системы могут вызывать различные кожные нарушения. Для лечения кожных нарушений требуются новые местные составы.

В патенте США №4619916 на имя ди Стазио (Di Stazio) предложены 13 трипептидов общей формулы pGLU-X-TRP, где pGLU представляет собой циклизованную глутаминовую кислоту (пироглутаминовую кислоту), а X может представлять собой GLY, VAL, GLU, ASP, SER, ALA, ASN, GLN, ILE, LEU, PRO, LYS и ARG. Также предложен способ их получения, содержащие их фармацевтические составы для перорального или парентерального введения и их применение в качестве гипотензивных и болеутоляющих терапевтических агентов. Также предложены низшие алкильные сложные эфиры остатка триптофана, в частности метильные или этильные сложные эфиры, для применения в качестве защитных групп при получении пептидов. Защитные группы удаляют по завершении синтеза. Описание местного состава в указанном патенте отсутствует.

В WO 92/19254 предложены α -замещенные моно-, ди-, три-, тетра- и пентапептиды, подходящие для лечения ожирения, тревоги, язв желудочно-кишечного тракта, боли, инсульта и воспаления. Описание пептидов формулы pGLU-X-TRP отсутствует.

В WO 1999/036078 предложена по существу нетоксичная фракция, выделенная из яда змеи *Vipera xanthina*, которая обладает болеутоляющим действием. Также описана фармацевтическая композиция для применения в качестве болеутоляющего средства, содержащая нетоксичную фракцию, и способ обезболивания, включающий введение указанной нетоксичной фракции.

В WO 2001/003710 предложена по существу нетоксичная фракция, выделенная из яда некоторых видов змей, обладающая обезболивающим действием. Фракция имеет характеристики фракции змеиного яда, очищенного на ионообменной колонке Mono Q. Также описана фармацевтическая композиция для применения в качестве болеутоляющего средства, содержащая нетоксичную фракцию, и способ обезболивания, включающий введение нетоксичной фракции.

В заявке WO 2002/012269 предложена фармацевтическая композиция для местного введения, содержащая эффективное для обезболивания количество пептида, содержащего L-аминокислоты, формулы (I): pGLU-X-Y-Z (I), и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. X представляет собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из GLY, VAL, GLU, ASP, SER, ALA, ASN, GLN, ILE, LEU, PRO, LYS и ARG, Y представляет собой TRP или THR, а Z представляет собой любую L-аминокислоту или Z отсутствует. Если Z представляет собой какую-либо аминокислоту, то один из Y и Z, но не оба, представляет собой TRP, а если Z отсутствует, то Y=TRP. К аминокислоте, входящей в состав пептида, может быть присоединена алкильная группа. Также предложен пептид, получение фармацевтической композиции и способ лечения или предотвращения боли у млекопитающего посредством местного введения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложен способ лечения кожного нарушения у субъекта, где кожное нарушение выбрано из группы, состоящей из вирусной инфекции герпеса, вирусной инфекции ветряной оспы, сыпи, укусов насекомых, укусов медуз, ожогов, псориаза, зуда, кожной аллергической реакции, поражений кожи, вызванных побочными эффектами или осложнениями после применения лекарственного средства или терапевтического лечения, гипопигментации и чувствительности к дезинфицирующим средствам. Способ включает местное введение указанному субъекту эффективного количества пептида, содержащего L-аминокислоты, формулы (I): pGLU-X-Y-Z, где X представляет собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из GLY, VAL, GLU, ASP, SER, ALA, ASN, GLN, ILE, LEU, PRO, LYS и ARG, Y представляет собой TRP или THR, а Z представляет собой любую L-аминокислоту, или Z отсутствует, и если Z представляет собой какую-либо L-аминокислоту, то один из Y и Z, но не оба, представляет собой TRP, а если Z отсутствует, то Y=TRP, или терапевтически эффективного для кожи количества производного пептида, в котором к аминокислоте, входящей в состав пептида, присоединена алкильная группа, и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества.

Другой аспект изобретения относится к местной фармацевтической композиции для лечения кожного нарушения, выбранного из группы, состоящей из вирусной инфекции герпеса, вирусной инфекции ветряной оспы, сыпи, укусов насекомых, укусов медуз, ожогов, псориаза, зуда, кожной аллергической реакции, поражений кожи, вызванных побочными эффектами или осложнениями после применения лекарственного средства или терапевтического лечения, и гипопигментации, содержащей терапевтически эффективное для кожи количество пептида согласно настоящему изобретению или его сложного алкильного эфира или амида и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Термин «кожа» включает губы и полость рта, которая чувствительна к нарывам или язвам, таким как афтозный стоматит.

Термин «субъект» включает всех животных, включая рыб и птиц. В одном из вариантов реализации субъект, которого подвергают лечению, представляет собой млекопитающее. В предпочтительном варианте реализации млекопитающее представляет собой человека.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что определенные пептиды можно применять в качестве активного ингредиента местных композиций для лечения кожных нарушений, выбранных из группы, состоящей из вирусной инфекции герпеса, вирусной инфекции ветряной оспы, сыпи, укусов насекомых, укусов медуз, ожогов, псориаза, зуда, кожной аллергической реакции, поражений кожи, вызванных побочными эффектами или осложнениями после применения лекарственного средства или терапевтического лечения, и гипопигментации. Настоящее изобретение не относится непосредственно к лечению боли.

Активный ингредиент, применяемый в способе согласно настоящему изобретению, представляет собой пептид формулы (I). Примерами пептидов согласно настоящему изобретению являются трипептиды и тетрапептиды, в которых pGLU представляет собой NH₂-терминальную аминокислоту, а TRP представляет собой аминокислоту, находящуюся в третьем (Y) или четвертом (Z) положении. В предпочтительном варианте реализации пептид представляет собой тетрапептид. Примерами предпочтительных пептидов являются pGLU-ASN-TRP-OH (pENW), pGLU-GLU-TRP-OH (pEEW), pGLU-ASN-TRP-OH (pENWT), pGLU-ASN-THR-TRP-OH (pENWT) и pGLU-ASN-TRP-LYS-OH

(pENWK).

В одном из вариантов реализации X=ASN. В дополнительном варианте реализации Y =TRP. В еще одном дополнительном варианте реализации Z=THR или LYS. В одном из вариантов реализации пептид представляет собой pGLU-ASN-TRP-THR. В
5 дополнительном варианте реализации алкильная группа представляет собой C8. В одном из вариантов реализации пептид представляет собой pGLU-ASN-TRP-LYS-C8.

Производное пептида, которое можно применять в способе согласно настоящему изобретению, представляет собой производное, в котором к пептиду присоединена алкильная цепь. Его можно получать путем присоединения жирной кислоты к
10 аминогруппе, например к ε-аминогруппе остатков лизина или аргинина, в результате чего образуется алкиламид пептида, или к гидроксильной группе, в результате чего образуется сложный алкильный эфир пептида. Алкильную цепь можно присоединять к любой из аминокислот, входящих в состав пептида, которая способна
15 взаимодействовать с алкильной цепью, что хорошо известно специалистам в данной области техники. Алкильная цепь может иметь любую длину, но предпочтительно представляет собой среднюю или длинную цепь, например, содержащую 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 атомов углерода. Примерами производных пептида являются pGLU-ASN-TRP-LYS(октаноил)-ОН (pENWK-C8), pGLU-ASN-TRP-THR-ОН и pGlu-Asn-Trp-O-октил (pENW-C8).

20 Термин «лечение» относится к введению терапевтического вещества, эффективного для ослабления симптомов, связанных с кожными нарушениями, снижения тяжести, обеспечения ослабления или излечения нарушения. В одном из вариантов реализации первоначальный терапевтический эффект наступает в течение 24 часов после введения, иногда в течение 10-15 минут. В одном из вариантов реализации способ лечения можно
25 проводить без ограничения по времени или в качестве профилактического лечения.

«Терапевтически эффективное для кожи количество» представляет собой количество активного ингредиента, обеспечивающее желаемое фармакологическое действие, т.е. излечение кожного нарушения. Это количество зависит от ряда параметров, таких как
30 точный состав композиции, содержащей активный ингредиент и носитель, место введения, источник кожного нарушения и т.д. Специалисты в данной области техники могут легко определять количество после проведения небольшого количества экспериментов по определению зависимости доза-эффект, например, путем нанесения
данного состава в диапазоне концентраций на конкретный участок тела. Примеры концентраций, которые являются эффективными, включают, но не ограничиваются ими, 0,0015-1,0 мг/г носителя. В одном из вариантов реализации концентрация составляет
35 0,05 мг/г носителя. В другом варианте реализации концентрация составляет 0,2, 0,5 или 1,0 мг/г носителя.

Фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению вводят в состав для местного введения. Указанная композиция также может содержать один или более
40 фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ, таких как смесь ланолина и вазелина или другие известные смеси для местного применения в составе мази, крема, бальзама, геля или различных пластырей и спреев. Другие носители для местного применения хорошо известны специалистам в данной области техники и включены в объем настоящего изобретения. В состав композиции можно вводить
45 ароматизаторы, стабилизаторы, красители, загустители и другие традиционные вещества. В случае нанесения на поражения в области рта можно применять привлекательный для потребителя носитель, такой как зубная паста.

Местное введение пептида можно проводить при помощи традиционного способа

введения местных композиций.

В изобретении также предложено применение терапевтически эффективного для кожи количества пептида, содержащего L-аминокислоты, формулы (I):

pGLU-X-Y-Z (I),

5 где X представляет собой аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из GLY, VAL, GLU, ASP, SER, ALA, ASN, GLN, ILE, LEU, PRO, LYS и ARG,

Y представляет собой TRP или THR,

а Z представляет собой любую L-аминокислоту или Z отсутствует,

и если Z представляет собой какую-либо аминокислоту, то один из Y и Z, но не оба,
10 представляет собой TRP, а если Z отсутствует, то Y=TRP,

или терапевтически эффективного для кожи количества производного пептида, в котором к аминокислоте, входящей в состав пептида, присоединена алкильная группа, для получения местной фармацевтической композиции для лечения кожного нарушения, выбранного из группы, состоящей из вирусной инфекции герпеса, вирусной инфекции ветряной оспы, сыпи, укусов насекомых, укусов медуз, ожогов, псориаза, зуда, кожной
15 аллергической реакции, поражений кожи, вызванных побочными эффектами или осложнениями после применения лекарственного средства или терапевтического лечения, и гипопигментации.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ РЕАЛИЗАЦИИ

20 Способ согласно настоящему изобретению осуществляли для лечения ряда кожных нарушений. Результаты описаны ниже. Пациенты получали лечение одним из двух пептидов, концентрация в каждом случае составляла 50 мкг/г крема (если не указано иное):

pGLU-ASN-TRP-LYS-C8 (далее: «ZEP3»)

25 pGLU-ASN-TRP-THR (далее: «TET1» или «ZEP4»)

Крем, который получали в Amiga LTD, Israel, содержал следующие компоненты:

%	ИНГРЕДИЕНТ	ТЕМП.	КОЛИЧЕСТВО
66,500	ВОДА	75	332,50
2,000	ПРОПИЛЕНГЛИКОЛЬ		10,00
0,200	АЛЛАНТОИН		1,00
0,050	ЭДТА ДИНАТРИЯ		0,25
5,000	ГЛИЦЕРИН		25,00
0,200	МЕТИЛПАРАБЕН		1,00
7,000	ГЛИЦЕРИЛМОНОСТЕАРАТ	75	35,00
35 3,000	ЦЕТИЛОВЫЙ СПИРТ		15,00
7,000	ИЗОПРОПИЛМИРИСТАТ		35,00
3,000	МИНЕРАЛЬНОЕ МАСЛО		15,00
5,000	СИЛИКОНОВОЕ МАСЛО		25,00
0,200	ПРОПИЛПАРАБЕН		1,00
0,500	ФЕНОКСИЭТАНОЛ		2,50
40			
0,350	DMDM ГИДАНТОИН	45	1,75
100,000			500,00

А. Вирусная инфекция

45 1. У 83-летнего мужчины был диагностирован опоясывающий герпес (опоясывающий лишай), который проявлялся в виде болезненной, круговой сыпи в области живота. Пациент принимал антибиотики, но улучшение не происходило. На участки сыпи 2-3 раза в день местно наносили ZEP3.

Результаты: быстрое (2-10 мин) улучшение состояния сыпи, которое длилось в течение всего дня и выразалось в уменьшении покраснения кожи и степени отека и зуда.

2. У 85-летнего мужчины диагностировали опоясывающий герпес, который проявлялся в виде болезненных очагов кожной эдемы в средней части спины, появлявшихся несколько раз в год. ZEP3 или TET1 (ZEP4) местно наносили на очаги поражения 4-5 раз после их появления.

Результаты: быстрое (10-20 мин) облегчение зуда, уменьшение эдемы кожи и увеличение интервалов между рецидивами. Уменьшение сыпи на кожи и количества язв и отеков, а также сокращение времени восстановления (излечения).

3. У 59-летнего мужчины диагностировали тяжелую ветряную оспу, которая проявлялась по всему телу. Пациент страдал от сильного зуда и шелушения кожи. Никакие коммерческие средства не помогали. Сначала ZEP3 местно наносили на руки, улучшение и облегчение состояния происходило в течение 24 часов. Затем пептид наносили на все тело два раза в день в течение двух недель.

Результаты: быстрое (10-20 мин) уменьшение количества высыпаний на коже и язв и отеков и сокращение времени восстановления (излечения). Через 10 дней признаки заболевания отсутствовали, осложнения в дальнейшем также не происходили.

4. Женщина, возраст которой составлял более 40 лет, страдала от распространенного вагинального герпеса, выраженного в виде многочисленных поражений наружной области половых органов и выраженном зуде и отеке. На пораженную область ежедневно местно наносили ZEP3.

Результаты: покраснение и отеки уменьшались, происходило излечение очагов поражения.

5. 56-летняя женщина много лет страдала от простого герпеса на шее, после применения коммерческих средств облегчение не происходило. ZEP3 наносили местно один раз в день на очаги поражений.

Результаты: облегчение зуда и сыпи на коже в течение 10-20 минут. Очаги поражения исчезали и не проявлялись снова в течение последних 5 лет.

6. У 40-летней женщины диагностировали простой герпес. ZEP4 несколько раз местно наносили на очаги поражения до их исчезновения.

Результаты: распространение очагов прекращалось, начиналось появление струпьев, жжение/зуд исчезали. Образование струпьев проходило в меньшей степени по сравнению с лечением с помощью Zovirax®.

7. У 30-летней женщины диагностировали простой герпес. ZEP4 несколько раз местно наносили на очаги поражения до их исчезновения.

Результаты: женщина сообщала о быстром (10-20 минут) уменьшении жжения/зуда и быстром осушении очага поражения, а также о снижении числа образующихся струпьев.

8. 56-летний мужчина страдал от простого герпеса с детства. ZEP3 или ZEP4 несколько раз местно наносили на очаги поражения до их исчезновения.

Результаты: быстрое осушение очага, сокращение площади отека и более быстрое завершение рецидива по сравнению с лечением с помощью Zovirax®.

9. 59-летний мужчина страдал от поражений простого герпеса на губах и лице. ZEP3 несколько раз местно наносили на очаги поражения до их исчезновения.

Результаты: после применения ZEP3 очаги появлялись реже. После 1-2 нанесений очаги исчезали.

10. 38-летняя женщина страдала от простого герпеса на губах, проявлявшегося главным образом в стрессовых ситуациях. ZEP4 наносили местно несколько раз в

течение дня на участки губ, в которых ощущалось покалывание.

Результаты: женщина сообщала о быстром снижении уровня покалывания. Волдыри исчезали через 24 часа.

11. 61-летняя женщина страдала от простого герпеса на губах. ZEP3 (500 мкг/г крема) местно наносили несколько раз в день на место поражения.

Результаты: женщина чувствовала облегчение через несколько минут. Зуд и покраснение уменьшались быстро, а участок поражения исчезал через 36 часов.

12. 7 субъектов, страдающих от простого герпеса, получали лечение с помощью ZEP3. Было показано, что лечение является терапевтически эффективным.

13. 55-летний мужчина страдал от поражений простого герпеса на губах. ZEP4 (200 мкг/г крема) местно наносили на участки губ, в которых ощущалось покалывание, или на очаги поражения.

Результаты: быстрое облегчение боли; заболевание в дальнейшем не развивалось.

14. 55-летний мужчина страдал от гнойных поражений простого герпеса. Обычно для выздоровления требуется 10 дней. ZEP3 (500 мкг/г крема) наносили по мере необходимости.

Результаты: период выздоровления сокращался наполовину.

15. 57-летняя женщина страдала от периодических проявлений простого герпеса на губах. ZEP3 (500 мкг/г крема) наносили местно по мере необходимости.

Результаты: женщина сообщала о быстром облегчении состояния; рост волдырей прекращался, они исчезали через несколько часов.

16. 57-летняя женщина страдала от периодических проявлений простого герпеса на губах, сопровождавшихся покалыванием верхней губы. ZEP3 (500 мкг/г крема) наносили местно по мере необходимости.

Результаты: ощущение покалывания исчезало, рост очагов герпеса не происходил.

В. Укусы насекомых

1. 40-летнюю женщину несколько раз кусали блохи, что привело к появлению зуда. ZEP4 или ZEP3 несколько раз наносили местно на места укусов.

Результаты: зуд сразу же исчезал. Мазь повторно наносили через 6 часов.

2. 30-летнюю женщину, имеющую высокую чувствительность к укусам блох, покусали блохи, что привело к появлению зуда. ZEP4 или ZEP3 наносили на места укусов.

Результаты: зуд практически сразу же исчезал. Мазь необходимо повторно наносить через 12 часов.

3. 33-летнего мужчину ужалила пчела. ZEP4 наносили один раз через 24 часа после укуса.

Результаты: быстрое уменьшение покраснения, отека и боли.

4. 56-летнего мужчину пчелы ужалили в обе руки. Примерно через 10 минут после укуса при появлении отека и покраснения на каждую руку по разу наносили ZEP4 (1000 мкг/г крема) или ZEP3 (500 мкг/г крема).

Результаты: отек уменьшался, покраснение на каждой руке уменьшалось в той же степени.

5. 69-летнего мужчину пчелы ужалили в обе руки. Примерно через 10 минут после укуса при появлении отека и покраснения на каждую руку по разу наносили ZEP4 (1000 мкг/г крема) или ZEP3 (500 мкг/г крема).

Результаты: отек уменьшался, покраснение на каждой руке уменьшалось в той же степени.

6. 56-летний мужчина наступил на муравейник огненных муравьев (*Solenopsis spp.*) в штате Юта, США, его несколько раз ужалили в ступню. Он почувствовал очень

сильную боль. ZEP4 наносили на ногу несколько раз в день.

Результаты: облегчение состояния в течение 2-3 минут и уменьшение боли.

7. 75-летняя женщина страдала от укуса неизвестного насекомого, что привело к сильному зуду и появлению красных пятен на ногах. ZEP4 или ZEP3 наносили на пораженные участки 2-3 раза в день.

Результаты: облегчение зуда за несколько минут. Покраснение исчезало через 2 дня.

8. Мужчины 40 и 57 лет и четыре женщины 30, 40, 49 и 50 лет страдали от укусов комаров. По мере необходимости на пораженные участки наносили ZEP4 [мужчинам и женщинам 30, 40 и 50 лет] или ZEP3 [женщинам и мужчине 57 лет] (500 мкг/г крема).

Результаты: пациенты сразу же ощущали ослабление зуда.

9. 3 субъектам, страдающим от укусов комаров, наносили ZEP3. Было показано, что лечение являлось терапевтически эффективным в отношении зуда и излечения.

10. Укус медуз: медуза представляет собой ядовитое морское животное. Поражение человека возникает после инъекции яда из щупалец медузы. Инъекция яда медузы вызывает патологии кожи, включая ощущение жжения и тяжелую боль, повышение температуры тела, отек и покраснение пораженного участка и иногда рубцевание. Даже если медуза уплывает, вода остается токсичной и купающиеся ощущают покалывание.

Эксперименты проводили с использованием медуз из Средиземного моря.

Исследование эффективности пептидов проводили на здоровых проинформированных добровольцах. Исследовали эффективность предотвращения и лечения (исцеляющую эффективность). Для обеспечения равномерности площади поражения кожу субъектов обрабатывали путем приведения в контакт щупалец медузы и кожи субъекта, покрытой полиэтиленовыми пакетами с фиксированными прорезями.

Измеряли следующие параметры: отек, покраснение, воспаление и рост температуры.

Определяли время, требуемое для достижения положительной реакции на лечение, а также величину эффективности лечения.

Эффективность предотвращения действия укуса определяли путем нанесения пептида на кожу перед приведением ее в контакт с медузой, тогда как эффективность лечения определяли путем нанесения пептида на кожу после приведения ее в контакт с медузой.

С. Ожоги

1. 13-летний подросток получил легкий ожог задней части руки в результате прикосновения к очень горячему объекту. ZEP4 сразу же наносили на участок ожога.

Результаты: след ожога исчезал в течение 1 часа. Дополнительное лечение не требовалось.

2. 24-летняя женщина очень сильно обожгла ладонь кипятком. ZEP4 сразу же наносили на место ожога и далее каждый день в течение 2 недель.

Результаты: начиналось появление волдырей, а затем они быстро исчезали. Через 2 недели признаки ожога отсутствовали и после этого не появлялись.

3. 40-летняя женщина получила легкий ожог пальца от воздействия кипящего масла. ZEP4 сразу же наносили на участок ожога.

Результаты: отек спадал до полного исчезновения. Дополнительное лечение не требовалось.

4. 60-летней женщине с раком груди проводили радиационную терапию. Женщина страдала от радиационных ожогов большого участка кожи, выраженных в виде волдырей и открытых поражений. ZEP4 наносили непосредственно в пораженные участки 1-2 раза в день в течение 12 дней.

Результаты: быстрое (~1 минута) уменьшение зуда и жжения. Терапевтическое действие повторялось после каждого введения.

5. Женщина, возраст которой составлял более 60 лет, получила ожог руки в печи. ZEP4 сразу же наносили на место ожога.

Результаты: боль и покраснение быстро уменьшались. Ожог приобрел светло-коричневый цвет. Следует отметить, что в случившемся ранее аналогичном случае ожога, который не обрабатывали кремом, излечение ожога проходило не так хорошо, и происходило воспаление.

6. Проводили лечение с использованием ZEP3 4 случаев легких ожогов, три из которых произошли в результате прикосновения к горячей поверхности, а один в результате воздействия химического вещества в лаборатории. Было показано, что лечение являлось терапевтически эффективным в отношении снятия боли и излечения.

7. 40-летней женщине с раком груди после мастэктомии проводили радиационную терапию. Женщина страдала от тяжелых радиационных ожогов. ZEP4 (500 мкг/г крема) или ZEP3 (500 мкг/г крема) наносили непосредственно на пораженные участки несколько раз в день.

Результаты: женщина сразу же почувствовала облегчение состояния.

8. 69-летний мужчина имел раздражение на коже руки, вызванное трением ремешка часов. Раздраженный участок вступил в контакт с химическим веществом (используемым в качестве дезинфицирующего средства). Развивалось сильное покраснение, похожее на ожог, и сильный зуд. Наносили ZEP4 (500 мкг/г крема) и ZEP3 (500 мкг/г крема).

Результаты: ослабление покраснения и зуда сразу же.

D. Полость рта

1. 60-летний мужчина имел несколько поражений средней части внутренней стороны щеки (5 поражений размером по 3-4 мм каждое). ZEP3 наносили непосредственно на пораженные участки.

Результаты: практически сразу же облегчение зуда и отека.

2. 64-летний мужчина имел поражение правой стороны полости рта. ZEP4 наносили непосредственно на пораженный участок.

Результаты: практически сразу же облегчение зуда и отека.

3. 40-летняя пациентка с раком имела ряд поражений полости рта и на губах, вызванных химиотерапией. ZEP4 (500 мкг/г крема) наносили непосредственно на пораженный участок.

Результаты: практически сразу же облегчение боли во рту, тем не менее лечение пришлось прекратить из-за неприятного вкуса крема. Через несколько недель лечение возобновляли с использованием зубной пасты в качестве носителя пептидов. Пациентка сообщала о значительном улучшении, большая часть поражений исчезла за исключением двух особенно крупных очагов, состояние которых, тем не менее, улучшалось.

4. 87-летний пациент имел поражение полости рта. ZEP4 (500 мкг/г крема) наносили непосредственно на пораженный участок.

Результаты: практически сразу же облегчение состояния и исчезновение очага поражения.

5. 70-летняя женщина страдала от поражений полости рта, для которых, как правило, требуется 7-10-дневное лечение. ZEP3 (1000 мкг/г крема) или ZEP4 (1000 мкг/г крема) наносили непосредственно на пораженный участок.

Результаты: практически сразу же ослабление зуда и боли в ране. Рана полностью закрывалась за 2 дня.

E. Сыпь

1. На запястье 40-летней женщины появлялась сыпь, очевидно, вызванная аллергической реакцией на ремешок часов. По всему запястью появлялись крупные

красные пятна. ZEP4 наносили несколько раз в день.

Результаты: уменьшение покраснения и диаметра пятен.

2. В подмышечной области 68-летней женщины появлялась сыпь, очевидно вызванная потоотделением и трением бретельки. ZEP4 наносили два раза в день в течение трех
5 дней.

Результаты: уменьшение покраснения начиналось в очень короткие сроки после лечения, а через несколько дней полностью исчезало.

Ф. Псориаз

1. Мужчина, возраст которого составлял более 50 лет, много лет страдал от
10 периодических обострений псориаза на голове. Во время рецидива заболевания на бляшки один или два раза в день наносили ZEP3 (500 мкг/г крема).

Результаты: быстрое облегчение состояния (10-20 минут), проявления заболевания исчезали. Пациент полагает, что частота рецидивов снижалась.

2. Мужчина, возраст которого составлял более 50 лет, страдал от псориаза на руках.
15 ZEP3 (500 мкг/г крема) или ZEP4 (500 мкг/г крема) наносили на бляшки один раз в день.

Результаты: облегчение состояния; состояние кожи улучшалось, зуд исчезал. Пациент полагает, что за 2 недели происходило улучшение состояния на 20%.

3. 43-летний мужчина страдал от псориаза в анальном отверстии. ZEP3 или ZEP4
(500 мкг/г крема) наносили на бляшки один раз в день.

20 Результаты: облегчение состояния через 4 дня. Лечение прекращали на несколько дней, а затем повторяли в течение 4 дней до исчезновения псориаза.

4. 32-летняя женщина страдала от обширного псориаза на различных участках тела. ZEP3 (500 мкг/г крема) наносили на бляшки по мере необходимости.

Результаты: зуд исчезал за 12 часов.

25 5. 50-летний мужчина страдал от хронического псориаза на локтях. На бляшки наносили ZEP3 (500 мкг/г крема).

Результаты: зуд прекращался через 2 часа; затем прекращалось шелушение кожи, и кожа возвращалась к нормальному состоянию.

30 6. Мужчина, возраст которого составлял более 50 лет, страдал от тяжелой формы псориаза на различных участках тела. Он регулярно посещал Мертвое море в Израиле для лечения. На бляшки наносили ZEP4 (500 мкг/г крема).

Результаты: зуд прекращался, кожа возвращалась к нормальному состоянию.

Г. Порезы кожи

35 1. 4 субъектам с порезами кожи наносили ZEP3. Было показано, что лечение являлось эффективным в отношении закрытия ран в отсутствие воспаления.

Н. Зуд

1. Мужчина, возраст которого составлял более 50 лет, страдал от сильного зуда по
всему телу без явных причин. Несколько раз наносили ZEP3 (500 мкг/г крема).

Результаты: быстрое ослабление зуда, который быстро исчезал.

40 2. 87-летний мужчина страдал от красной сыпи и зуда в груди. ZEP4 (500 мкг/г крема) наносили два раза в течение 2 часов.

Результаты: ослабление зуда в течение 10 минут. Через несколько часов исчезала сыпь.

45 3. 57-летний мужчина страдал от сильного зуда нижних конечностей, который иногда распространялся на живот и спину. По мере необходимости наносили большое количество ZEP3 (500 мкг/г крема) или ZEP4 (500 мкг/г крема).

Результаты: облегчение состояния сразу же.

И. Кожная инфекция

1. 40-летняя женщина страдала от инфекции на левом запястье, очевидно вызванной аллергической реакцией на ремешок часов. По всему запястью появлялись крупные пятна, сопровождавшиеся покраснением. ZEP наносили несколько раз в день.

Результаты: уменьшение покраснения и размера пятен.

5 2. 69-летний мужчина страдал от инфекции на левом запястье, очевидно вызванной аллергической реакцией на ремешок часов. По всему запястью появлялись крупные пятна, сопровождавшиеся покраснением и зудом. ZEP3 (500 мкг/г крема) наносили несколько раз в день.

Результаты: облегчение зуда сразу же; уменьшение покраснения в течение 24 часов.

10 3. 2 случая инфицированных поражений кожи. Нанесение ZEP3 способствовало заживлению ран.

Формула изобретения

Способ уменьшения интенсивности симптомов кожного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, где кожное нарушение выбрано из группы, состоящей из вирусной инфекции герпеса, вирусной инфекции ветряной оспы, сыпи, укусов насекомых, укусов медуз, тепловых или радиационных ожогов, псориаза, кожной аллергической реакции и поражений кожи, вызванных побочными эффектами или осложнениями после применения лекарственного средства или терапевтического лечения; где симптомы
15 выбраны из группы, состоящей из покраснения кожи, отека, зуда, покалывания, ощущения жжения, сыпи, водянки, очагов поражения, волдырей и псориазического шелушения; включающий местное введение, после появления указанных симптомов, на участок указанного кожного нарушения эффективного для уменьшения
20 интенсивности симптомов указанного кожного нарушения количества пептида, выбранного из группы, состоящей из pGLU-ASN-TRP-LYS-C8, pGLU-ASN-TRP-THR и
25 pGLU-ASN-TRP, где непосредственно лечение боли исключено.

30

35

40

45