



(51) МПК
A61K 36/185 (2006.01)
A61K 127/00 (2006.01)
A61K 135/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2011122513/15**, **27.11.2009**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.11.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
12.12.2008 EP 08021663.3

(43) Дата публикации заявки: **20.01.2013** Бюл. № 2

(45) Опубликовано: **27.01.2014** Бюл. № 3

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **Энциклопедия народной медицины, т.1, 3-е издание. - М.: изд.во «АНС», 1996, с.170. Справочник участкового педиатра. / под. ред. Усова И.Н. - Минск: Беларусь, 1991, с.472. Кнох У.М. et all. Anti-influenza virus activity of crude extract of Ribes nigrum L // Phytother Res. 2003 Feb; 17(2): 120-2. Новости. Школа клинициста: Растительный (см. прод.)**

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **12.07.2011**

(86) Заявка РСТ:
EP 2009/008471 (27.11.2009)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2010/066346 (17.06.2010)

Адрес для переписки:

190000, Санкт-Петербург, ул. Малая Морская, 15, оф. 5, ВОХ 1125, ООО "ПАТЕНТИКА", М.И.Ниловой

(72) Автор(ы):

ПАНДАЛИС Георгиос (DE)

(73) Патентообладатель(и):

ПАНДАЛИС Георгиос (DE)

RU 2 505 306 C2

RU 2 505 306 C2

(54) КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической промышленности, а именно к композиции, ингибирующей инфицирующую способность вирусов при вирусных инфекциях, включая простуду с первичной инфекцией, вызываемой риновирусами, аденовирусами и/или коронавирусами, грипп, и вирусную инфекцию, вызванную ретровирусами. Композиция для

применения при ингибировании инфицирующей способности вирусов при вирусных инфекциях, включая простуду с первичной инфекцией, вызываемой риновирусами, аденовирусами и/или коронавирусами, грипп, и вирусную инфекцию, вызванную ретровирусами, при этом указанная композиция содержит водный экстракт листьев и ветвей растений рода *Ribes*. Применение

водного экстракта из листьев и ветвей растений рода *Ribes* для приготовления лекарственного препарата для ингибирования инфицирующей способности вирусов при вирусных инфекциях, включая простуду с первичной инфекцией, вызываемой риновирусами, аденовирусами и/или коронавирусами, грипп, вирусную инфекцию, вызванную ретровирусами. Композиция,

содержащая водный экстракт из листьев и ветвей растений рода *Ribes*, эффективна для ингибирования инфицирующей способности вирусов при вирусных инфекциях, включая простуду с первичной инфекцией, вызываемой риновирусами, аденовирусами и/или коронавирусами, грипп, вирусную инфекцию, вызванную ретровирусами. 2 н. и 12 з.п. ф-лы, 3 ил., 1 пр.

(56) (продолжение):

экстракт лечит грипп. Перечень данных [он-лайн] 24.12.2007 [Найдено 2012.12.03.] - найдено из Интернет: URL: <http://www.medvestnik.ru/1/2/19924.html>. Кьюсев П.А. Полный справочник лекарственных растений. - М., 2001, с.810-811. Tabart J. et al. Antioxidant capacity of black currant varies with organ, season, and cultivar III. *Agric Food Chem.*, 2006 Aug 23; 54(17): 6271-6. Middleton E Jr et al. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer // *Pharmacol Rev.* 2000 Dec; 52(4): 673-751. Suzutani T. et al. Anti-herpesvirus activity of an extract of *ribes nigrum* L. // *Phytother Res.* 2003 Jun; 17(6): 609-13.

RU 2 5 0 5 3 0 6 C 2

RU 2 5 0 5 3 0 6 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 36/185 (2006.01)
A61K 127/00 (2006.01)
A61K 135/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2011122513/15, 27.11.2009**

(24) Effective date for property rights:
27.11.2009

Priority:

(30) Convention priority:
12.12.2008 EP 08021663.3

(43) Application published: **20.01.2013 Bull. 2**

(45) Date of publication: **27.01.2014 Bull. 3**

(85) Commencement of national phase: **12.07.2011**

(86) PCT application:
EP 2009/008471 (27.11.2009)

(87) PCT publication:
WO 2010/066346 (17.06.2010)

Mail address:

**190000, Sankt-Peterburg, ul. Malaja Morskaja, 15,
of. 5, VOKh 1125, OOO "PATENTIKA",
M.I.Nilovoj**

(72) Inventor(s):

PANDALIS Georgios (DE)

(73) Proprietor(s):

PANDALIS Georgios (DE)

(54) COMPOSITION FOR PREVENTING AND TREATING VIRAL INFECTIONS

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: composition to be used for the purpose of inhibiting the infecting ability of viruses accompanying viral infections, including cold with a primary infection caused by rhinoviruses, adenoviruses and/or coronaviruses, influenza, and a viral infection caused by retroviruses; the above composition contains an aqueous extract of Ribes leaves and branches. Using the aqueous extract of Ribes leaves and branches for preparing a drug preparation for inhibiting the infecting ability of viruses accompanying viral infections, including cold

with the primary infection caused by rhinoviruses, adenoviruses and/or coronaviruses, influenza, and the viral infection caused by retroviruses The composition containing the aqueous extract of Ribes leaves and branches is effective for inhibiting the infecting ability of viruses accompanying viral infections, including cold with the primary infection caused by rhinoviruses, adenoviruses and/or coronaviruses, influenza, and the viral infection caused by retroviruses.

EFFECT: improved properties of the composition.

14 cl, 3 dwg, 1 ex

RU 2 505 306 C2

RU 2 505 306 C2

Настоящее изобретение относится к композиции, содержащей экстракт растений рода *Ribes* (смородины), для применения при профилактике и/или лечении вирусных инфекций.

5 Вирусы вызывают большое число заболеваний человека, включая грипп, простуду, ветряную оспу и простой герпес. Также вирусы являются возбудителями таких заболеваний как СПИД, гепатит, инфекции, вызванные вирусом герпеса, вирусом коксаки, корь, краснуха, цитомегалия, свинка, бешенство, диарея, атипичная пневмония, геморрагическая лихорадка Эбола, тропическая лихорадка, лихорадка Западного Нила, лихорадка Ханта, лихорадка Денге, марбург-вирусная лихорадка, 10 геморрагическая лихорадка Лаоса, оспа, инфекции, вызываемые вирусом папилломы человека, инфекционный мононуклеоз, лимфома Беркитта, полиомиелиты, энцефалиты и аденофарингиты.

15 Однако наиболее распространенными вирусными инфекциями у людей являются грипп и простуда. Каждый год приблизительно 10-20% населения земного шара заболевают гриппом, а простуда - наиболее часто возникающая инфекция у людей. Обычно взрослые люди заболевают от двух до трех раз в год, дети заболевают чаще. Это приводит к значительным экономическим убыткам, поскольку люди должны 20 получать лечение и обычно не могут ходить на работу во время инфекции. Также стандартные средства для лечения гриппа и простуды являются дорогостоящими и вызывают побочные эффекты, которые могут быть серьезными.

Грипп, также именуемый инфлюэнцей, является контагиозной вирусной инфекцией, которая распространяется по всему миру во время сезонных эпидемий. Различают три 25 типа вируса, А, В и С. В и С поражают только людей, а тип А поражает также млекопитающих и птиц.

Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) прогнозирует мировую пандемию гриппа в ближайшие годы. Эпидемии и пандемии главным образом вызывают вирусы 30 гриппа типа А. Значимые генетические изменения генетического материала вирусов гриппа вызвали три пандемии в 20 веке, и возбудителями всех трех был вирус типа А.

В настоящее время птичий грипп, также вирус типа А, представляет особую угрозу пандемии. В последние годы он возникает все чаще, особенно в Юго-Восточной Азии. Его распространению способствуют птицы, которые служат резистентными 35 переносчиками заболевания. Эксперты выражают опасения, что вирус птичьего гриппа может скреститься с инфекционным агентом гриппа человека. В принципе это возможно, когда свиньи или люди одновременно инфицируются птичьим гриппом и инфекционным агентом гриппа человека. Это может приводить к тому, что вирус, 40 который является высоко инфекционным и смертельным для человека, будет вызывать всемирную пандемию. Вплоть до настоящего времени передача птичьего гриппа людям происходила только локально. Однако не наблюдалось передачи птичьего гриппа от человека к человеку.

Вакцинация представляет наиболее важный способ профилактики вирусных 45 заболеваний. Однако в контексте профилактики вакцинация зависит от изготовления вакцины против определенного вируса. Для этого требуется, чтобы вирус уже существовал. Данное обстоятельство и большое время, необходимое для создания вакцины (приблизительно 4 месяца), являются значительным ограничением для применения вакцинации при всемирной пандемии. В таком случае применение вакцин 50 обеспечивается только при предшествующем и сопутствующем применении противовирусных агентов (Руководство ВОЗ по применению вакцин и противовирусных средств во время пандемий гриппа; Всемирная Организация

Здравоохранения 2004).

Противовирусные агенты, которые эффективны при лечении гриппа, включают амантадин, римантадин, занамивир, озельтамивир и рибавирин. Все перечисленные лекарственные средства обладают побочными эффектами, которые в некоторых случаях могут быть очень тяжелыми. Например, озельтамивир, который продают под торговой маркой Тамифлю®, часто проявляет побочные эффекты, такие как тошнота, рвота и боль в желудке. Его применение показано только в возрасте старше 13 лет, поскольку в некоторых случаях у детей младше данного возраста отмечались тяжелые побочные эффекты, такие как инфекции уха, пневмонии, инфекции носовых пазух, бронхит, отечность лимфатических узлов и конъюнктивит (Красный список, Каталог лекарственных средств для Германии, 2004).

Противовирусные препараты эффективны при профилактике вирусных заболеваний, а также при их лечении. Непосредственное медикаментозное лечение какого-либо вирусного заболевания до сих пор не было успешным.

Широко известен эффект экстракта ягод бузины в отношении сокращения продолжительности гриппа при определенных обстоятельствах, однако существенного профилактического эффекта продемонстрировано не было (Zakay-Rones, Z.; Varsano, N.; Zlotnik, M.; Manor, O.; Regev, L.; Schlesinger, M.; Mumcuoglu, M. J. Altern. Complement. Med. 1995, 1 (4), 361-9).

В заявке WO-A-99/44578 описано применение изокверцетина - природного флавоноида - в лекарственных формах в качестве защитного фильтра от света и противовирусного вещества. В частности, описано, что изокверцетин, который, например, присутствует в *Ribes nigrum* L, демонстрирует противовирусную активность в отношении вируса простого герпеса I типа. Однако не было продемонстрировано ни одного препарата экстракта *Ribes nigrum* L, и никакого конкретного проявления противовирусной активности такого экстракта *Ribes nigrum* L.

Кроме того, в заявке JP-A-2001-328941 раскрыты антоцианы, выделенные из экстрактов *Ribes nigrum* L. Описано, что указанные антоцианы демонстрируют противовирусную активность в отношении вируса гриппа А или В. Однако с точки зрения активности против вируса гриппа А человека были изучены только чистые антоцианы, выделенные из экстрактов *Ribes nigrum* L., а активность самого экстракта не исследовали.

В качестве профилактической меры на случай надвигающейся пандемии, которую может вызвать птичий грипп, страны мирового сообщества возлагают надежды на противовирусные лекарственные средства. Например, некоторые страны заказали вышеупомянутый препарат озельтамивир (Тамифлю®; Hoffman La Roche) в значительных количествах в качестве запаса на случай пандемии, хотя есть опасения, что данный препарат может быстро истощиться при неотложной ситуации. Кроме того, колоссальный спрос привел к затруднениям в производстве.

Кроме того, применение (известных) противовирусных препаратов все больше и больше ставится под угрозу в связи с тем фактом, что их применяют в качестве препаратов широкого спектра действия в животноводстве. Несмотря на международные запреты, например, в Китае такая практика привела к резистентности некоторых штаммов птичьего гриппа к таким препаратам. Кроме того, имеют место частые побочные эффекты указанных препаратов, которые в некоторых случаях могут быть тяжелыми. Также в некоторых случаях данные препараты показаны только в определенных возрастных группах, например, озельтамивир (Тамифлю®), который можно применять только в возрасте после 13 лет.

Наряду с гриппом другой распространенной вирусной инфекцией является простуда. К группе простуды относятся инфекции дыхательных путей, такие как насморк и воспаление миндалин и глотки, а также кашель и бронхит. Обычно они возникают один за другим, но простуда может также ограничиваться носом, горлом или бронхами. Заболевания из группы простуды такого типа обычно называют «вирусными простудами». Их не следует путать с гриппом, вызываемым вирусом гриппа, который демонстрирует более длительный и более серьезный прогресс заболевания и, как правило, связан с повышением температуры.

Вышеупомянутую простуду также вызывают вирусы. Поскольку, например, насморк могут вызывать более сотни разных типов вирусов, едва ли будет возможно разработать вакцины против нее. Следовательно, лечение насморка или простуды в основном направлено на облегчение симптомов. Обычно в таких случаях применяют проверенные домашние средства. Например, выраженную заложенность носа можно облегчить при помощи ингаляции с применением горячего пара. Она позволяет уменьшить отечность слизистой носа и способствует образованию слизистых выделений. Пospособствовать этому процессу можно, например, путем добавления нескольких капель масла чайного дерева или масла ромашки в горячую воду. Также известно, что стандартное промывание носа физиологическим раствором может уменьшить предрасположенность к насморку.

Помимо мер самолечения помочь сузить сосуды отечной слизистой оболочки носа могут лекарственные препараты, что оказывает успокаивающий эффект на слизистую оболочку носа. Однако капли для носа для уменьшения отечности слизистой оболочки носа не следует применять более двух-трех дней. После данного времени возможно, что при прекращении применения капель отечность слизистой оболочки носа станет еще сильнее, и разовьется «реактивная отечность» (лекарственный ринит).

В отличие от химических синтетических спреев для носа, растительные средства обладают незначительными побочными эффектами. Даже при длительном применении они не повреждают слизистую оболочку носа и не приводят к лекарственному риниту. Чем раньше начинают применять растительные лекарственные средства, тем эффективнее их применение. Их можно применять уже при первых признаках простуды в качестве укрепляющего средства. Также они предупреждают распространение инфекции.

Например, часто при простуде принимают эхинацею, в силу чего на рынке представлено большое число разных препаратов в составе разных фитохимических композиций. Однако контролируемые исследования эффективности указанных растительных лекарственных препаратов представлены только в ограниченной степени, и их результаты противоречивы. Совсем недавно одно новое исследование показало, что эхинацея не обладает приписываемой ей эффективностью. Исследование проводили с применением трех препаратов эхинацеи с разными фитохимическими профилями, и указанные препараты получали путем экстракции корня *E. angustifolia* углекислым газом, 60% этанолом или 20% этанолом. В общей сложности 437 добровольцев с риновирусной инфекцией, принимавших участие в данном исследовании, получали препарат либо в качестве профилактики за семь дней до воздействия вируса, либо в качестве лечения в момент воздействия. Исследование включало контрольную группу, которая получала плацебо. Между тремя экстрактами эхинацеи и плацебо не было значимых различий в отношении процента инфицированных, тяжести симптомов, объема носового секрета, уровня лейкоцитов, концентрации интерлейкина-8 в смывах из носа или количественных титров

вируса (Deutsches Ärzteblatt 102, Issue 48 from 2 December 2005, page A-3341 / B-2822 / C-2640 and the New England Journal of Medicine, 2005, 353, 341-348).

Еще одним лекарственным средством на растительной основе является экстракт корней пеларгонии reniforme или sidoides, который продается под торговой маркой Умкалоабо®. Умкалоабо® традиционно применяют не только при заболеваниях дыхательных путей, но также при желудочно-кишечных заболеваниях.

Ингредиентами, определяющими эффективность, в настоящее время считают несколько противобактериальных и иммуномодулирующих компонентов, таких как кумарины и танины. Постулируется, что экстракт проявляет противобактериальное, противовирусное и секретолитическое действие, в соответствии с чем указанный препарат не следует применять беременным и кормящим женщинам или пациентам с заболеваниями печени или почек или при повышенной склонности к кровотечениям, поскольку пока не удалось набрать достаточный опыт в данной области. Кроме того, Умкалоабо® - весьма дорогой препарат по сравнению с другими препаратами растительного происхождения.

Другие серьезные заболевания, вызываемые ретровирусами.

Ретровирус представляет собой РНК-вирус, который использует фермент обратную транскриптазу для получения ДНК из РНК генома. Обратная транскриптаза - это РНК-полимераза, которая транскрибирует одноцепочечную РНК в одноцепочечную ДНК. Также обратная транскриптаза способствует образованию двойной спирали ДНК, когда РНК прошла обратную транскрипцию в одноцепочечную ДНК. Образованная таким образом ДНК вируса затем включается в геном хозяина при участии фермента интегразы и реплицируется с ним. Ретровирусы - вирусы с оболочкой, относящиеся к семейству Retroviridae, и их можно разделить на эндогенные и экзогенные ретровирусы.

Эндогенный ретровирус присутствует в хромосомной ДНК в качестве генетического элемента. Он возник во время древних вирусных инфекций у человека, млекопитающих и других позвоночных, перешел к следующему поколению и сохранился в геноме. Предполагают, что эндогенные ретровирусы человека играют определенную роль при некоторых аутоиммунных заболеваниях, в частности при множественном склерозе.

Экзогенные ретровирусы представляют собой горизонтально-передаваемые инфекционные РНК-содержащие вирусы, которые передаются от животного к животному, или от человека к человеку. Горизонтальная передача происходит почти исключительно с жидкими средами организма, передача инфекции контактным способом происходит крайне редко, а передачу через воздух можно исключить. Заболевания, вызываемые экзогенными ретровирусами, или связанные с ними, включают, например, лейкоз или саркомы кошек, лейкоз или саркомы кур, лейкоз или саркомы мышей, инфекционную анемию лошадей, лейкоз коров, артроэнцефалит коз, Т-клеточную лейкемию у взрослых людей, трофический спастический паразитоз человека и СПИД.

Однако одной из наиболее серьезных вирусных инфекций у людей является инфекция ВИЧ (вирус иммунодефицита человека). Инфекция ВИЧ у людей становится пандемической. У большинства ВИЧ-инфицированных людей в конечном счете развивается СПИД - состояние человека, при котором иммунная система начинает ослабевать, что приводит к развитию угрожающих жизни оппортунистических инфекций. С 1981 года, когда впервые распознали СПИД, он унес жизни более чем 25 миллионов людей. Предполагают, что в 2007 г. 30,6-36,1 человек жило со СПИДом, приблизительно 2,1 миллиона умерли от него, и сообщалось о 2,5 новых случаев

инфицирования. В Африке, где распространенность ВИЧ наибольшая, средняя продолжительность жизни составляет на 6,5 лет меньше, чем она могла бы составлять в отсутствие указанного заболевания. Это ведет к значительным экономическим убыткам и к возрастающей нищете.

5 Инфекцию, вызываемую ВИЧ, можно разделить на четыре стадии: Первичная инфекция, клинически бессимптомная стадия, инфекция с клиническими проявлениями и прогрессирование из ВИЧ в СПИД.

10 Первая стадия инфекции - первичная инфекция ВИЧ - длится несколько недель и может включать симптомы, напоминающие грипп. На данной стадии иммунная система начинает вырабатывать антитела к ВИЧ и цитотоксические лимфоциты вследствие большого количества ВИЧ в периферической крови.

15 На стадии 2 - клинически бессимптомной стадии или латентной стадии - количество вирусных частиц в периферической крови снижается из-за сильной иммунной защиты. Указанная стадия длится приблизительно 10 лет, и какие-либо выраженные симптомы отсутствуют. Однако ВИЧ активен в лимфатических узлах, и люди остаются инфицированными.

20 3-я стадия инфекции - инфекция ВИЧ с клиническими проявлениями - характеризуется как стадия, во время которой ВИЧ значительно поражает иммунную систему. Лимфатические узлы и ткани поражаются из-за многих лет активности, ВИЧ мутирует и становится более патогенным, что ведет к разрушению большего числа Т-хелперов, и инфицированный организм становится неспособным к продолжению восполнения Т-хелперов, которые гибнут. Вследствие уменьшения числа Т-хелперов, клеточно-опосредованный иммунитет утрачивается, и возникает целый ряд оппортунистических инфекций. Данная стадия в итоге приводит к переходу в стадию 4, а именно прогрессирование из ВИЧ в СПИД.

30 Наиболее значимым способом борьбы с вирусными заболеваниями является вакцинация. Однако в настоящее время нет никакой вакцины или лекарственного средства для излечения ВИЧ.

В целом инфекции, вызываемые ретровирусами, лечат противовирусными препаратами. В настоящее время инфекцию ВИЧ лечат посредством высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ). Указанная терапия включает комбинацию по меньшей мере из трех разных препаратов, относящихся по меньшей мере к двум классам антиретровирусных препаратов. Если пациент принимает только один препарат, ВИЧ приобретает резистентность к указанному препарату. Одновременное применение нескольких антиретровирусных препаратов снижает частоту развития резистентности, делает лечение более эффективным в долгосрочной перспективе. В настоящее время существует более 20 зарегистрированных антиретровирусных препаратов, подразделяемых на 5 групп. Каждая из указанных групп действует на ВИЧ различными способами. Первая группа антиретровирусных препаратов - это нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ).

45 Указанные ингибиторы препятствуют работе белка обратной транскриптазы, которая нужна вирусу для образования своих новых копий. Вторая группа соединений - это ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), которые препятствуют репликации ВИЧ, ингибируя белок обратную транскриптазу. Третья группа антиретровирусных препаратов - это ингибиторы протеаз (ИП). Указанные препараты ингибируют протеазу, которая участвует в процессе репликации ВИЧ. Четвертый класс препаратов - ингибиторы слияния или проникновения, которые не дают ВИЧ связываться с иммунными клетками человека или проникать в них.

Указанные препараты применяют у пациентов, которые инфицированы вирусами, уже резистентными к обычным средствам. Пятый класс ингибиторов - это ингибиторы интегразы, которые препятствуют работе интегразы. Указанный фермент необходим вирусу для встраивания своего генетического материала в клетки человека.

5 Высокоактивная антиретровирусная терапия не позволяет излечить пациента, а улучшает общее состояние здоровья и качество жизни ВИЧ-инфицированных пациентов. Средняя продолжительность жизни ВИЧ-инфицированного пациента сейчас составляет 32 года с момента инфицирования. В отсутствие ВААРТ
10 прогрессирование из ВИЧ-инфекции в СПИД обычно возникает через 9-10 лет, и среднее время выживания после развития СПИДа составляет только 9 месяцев. Разработка ВААРТ как эффективного средства терапии ВИЧ инфекции позволила значительно снизить смертность в тех регионах, где указанные препараты есть в широком доступе.

15 Наиболее распространенная комбинация препаратов, применяемая в качестве высокоактивной медикаментозной терапии, включает два НИОТ в сочетании с одним ННИОТ или ингибитором протеазы. Чаще всего в качестве ингибитора протеазы применяют ритонавир. Типичная комбинация антиретровирусных препаратов
20 включает два НИОТ, а именно зидовудин и ламивудин, в сочетании с ННИОТ эфавирензом. Часто применяемыми НИОТ являются ламивудин, абакавир, зидовудин, ставудин, зальцитабин, диданозин, эмтрицитабин и тенофовир. Обычно применяемыми ННИОТ являются делавирдин, эфавиренз, этравирин и невирапин. Стандартными ингибиторами протеазы являются ампренавир, озампренавир,
25 атазанавир, дарунавир, индинавир, лопинавир, ритонавир, нелфинавир, саквинавир и типранавир. Из ингибиторов слияния или проникновения часто применяют энфувиртид и маравирик. Часто применяемым ингибитором протеазы является ралтегравир.

30 Однако иногда пациенты демонстрируют непереносимость лекарственных препаратов, и в некоторых случаях высокоактивная антиретровирусная терапия вызывает серьезные побочные эффекты, которые в редких случаях могут даже угрожать жизни. Также значимыми причинами неудачи терапии являются несоблюдение режима лечения и непоследовательность. Причины несоблюдения
35 режима и непоследовательности относятся к разряду психосоциальных проблем, и включают, например, плохой доступ к медицинскому обслуживанию, неадекватное социальное обслуживание, психиатрические заболевания и наркоманию. Также режимы лечения очень сложные, требуют приема большого числа таблеток,
40 специфической частоты дозирования, ограничений в пище, и сопровождаются другими проблемами. Типичные побочные эффекты, возникающие при указанной терапии, включают липодистрофию, дислипидемию, резистентность к инсулину, повышение риска для сердечно-сосудистой системы и пороки развития. Другие побочные эффекты, возникающие во время лечения антиретровирусными препаратами,
45 включают диарею, тошноту, рвоту, сыпь, реакции гиперчувствительности, потерю аппетита, влияния на центральную нервную систему, такие как головокружение, изменения настроения, депрессия, тревога и паранойя, утомление, бессонница, поражение почек, поражение печени, поражение поджелудочной железы, лактатацидоз
50 и поражение нервов. Указанные побочные эффекты могут оказывать серьезное влияние на здоровье и качество жизни.

Кроме того, антиретровирусные препараты дорогостоящи, и большинство инфицированных людей не располагают достаточными средствами для покупки

препаратов и лечения от ВИЧ и СПИД. Например, ингибиторы слияния и проникновения, а также ингибиторы интегразы доступны только в богатых ресурсами странах.

5 Следовательно, цель настоящего изобретения состоит в получении противовирусной композиции для профилактики и/или лечения вирусных инфекций, получение которых может быть экономичным, и которые при введении не вызывают побочных эффектов вообще или вызывают лишь незначительные побочные эффекты.

10 Указанная цель достигается при применении экстрактов из растений рода *Ribes* при профилактике и/или лечении вирусных инфекций.

Описание фигур

15 На Фигуре 1 показаны результаты измерения противовирусной активности экстракта ветвей и листьев *Ribes nigrum* в отношении вируса гриппа А/Пуэрто-Рико/8/34 (H1N1) (PR8) (человека).

На Фигуре 2 показаны результаты измерения противовирусной активности экстракта ветвей и листьев *Ribes nigrum* и T20 в отношении ВИЧ-1.

На Фигуре 3 показаны результаты реакции цитотоксичности экстракта ветвей и листьев *Ribes nigrum* и T20.

20 Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к композиции для применения при профилактике и/или лечении вирусных инфекций, содержащей экстракт по меньшей мере одной из надземных частей растений рода *Ribes*, при этом надземные части выбирают из группы, включающей листья и ветви.

25 Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения в сочетании с любым из вариантов реализации настоящего изобретения, перечисленных выше или ниже, вирусная инфекция включает простуду.

30 Более предпочтительно, простуда включает первичную инфекцию, вызванную риновирусами, аденовирусами или коронавирусами.

Согласно дополнительному предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения в сочетании с любым из вариантов реализации настоящего изобретения, перечисленных выше или ниже, указанную композицию применяют для лечения насморка.

35 Согласно еще одному предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения в сочетании с любым из вариантов реализации настоящего изобретения, вирусная инфекция включает грипп. Более предпочтительно, указанный грипп является птичьим гриппом.

40 Согласно дополнительному предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения в сочетании с любым из вариантов реализации настоящего изобретения, перечисленных выше или ниже, вирусная инфекция вызвана ретровирусами, более предпочтительно, лентивирусами. В частности, вирусная инфекция вызвана ВИЧ-1 и/или ВИЧ-2.

45 Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения в сочетании с любым из вариантов реализации настоящего изобретения, перечисленных выше или ниже, растение представляет собой *Ribes nigrum* L.

50 Согласно еще одному предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения в сочетании с любым из вариантов реализации настоящего изобретения, перечисленных выше или ниже, растение представляет собой *Ribes rubrum* L..

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения в сочетании с любым из вариантов реализации настоящего изобретения, перечисленных

выше или ниже, указанная композиция также содержит экстракт плодов растений из рода *Ribes*.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения в сочетании с любым из вариантов реализации настоящего изобретения, перечисленных выше или ниже, указанная композиция находится в жидкой, сухой или полутвердой форме.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения в сочетании с любым из вариантов реализации настоящего изобретения, перечисленных выше или ниже, указанный экстракт является водным экстрактом или спиртовым экстрактом.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения в сочетании с любым из вариантов реализации настоящего изобретения, перечисленных выше или ниже, указанную композицию вводят перорально, интраназально или местно.

Согласно альтернативному предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения, указанная композиция представлена в форме препарата для назального введения, смеси для ингаляций, аэрозоли или спрея для помещений.

Также композиция может быть предпочтительно представлена в форме таблетки, таблетки, покрытой оболочкой, шипучей таблетки, капсулы, порошка, гранулы, таблетки с сахарным покрытием, мази, геля, крема, раствора для полосканий или сока растения.

Также настоящее изобретение относится к применению экстракта из по меньшей мере одной из надземных частей растений рода *Ribes* для приготовления лекарственного препарата для профилактики и/или лечения вирусных инфекций, при этом наземные части выбирают из группы, включающей листья и ветви.

В настоящем изобретении термин «надземные части» относится ко всем частям, которые расположены над землей, включая, листья, ветви, цветки, плоды и семена. Для приготовления экстракта, применяемого в соответствии с настоящим изобретением, предпочтительно применяют листья и ветви.

В настоящем изобретении термин «ветвь» относится к мелким побегам или веткам, имеющим максимальный диаметр 3 см. Предпочтительно, чтобы диаметр ветвей составлял до 1 см.

Согласно настоящему изобретению термин «экстракт» применяют репрезентативно для всех продуктов, которые получают из растительного объекта посредством экстракции с применением растворителя, такой как вымачивание или процеживание.

В настоящем изобретении термин «профилактика» относится к любой процедуре, направленной на предупреждение заболевания. Профилактические меры можно разделить на первичную профилактику (предупреждение развития заболевания) и вторичную профилактику (защита от ухудшения, когда заболевание уже развилось).

Возбудителями гриппа являются вирусы типа А, В и С. Сезонно возникающий грипп у людей вызывает вирус типа А подтипа Н1, Н2 и Н3, а также вирус гриппа типа В. Птичий грипп преимущественно вызывают подтипы Н5, Н7 и Н9.

Описываемый экстракт разработан конкретно для профилактики и/или лечения птичьего гриппа. В частности, указанный экстракт можно применять для профилактики и/или лечения птичьего гриппа, вызываемого подтипами Н5 и Н7.

В целях настоящего изобретения под простудой понимают воспаление дыхательных путей, то есть, как правило, носа, глотки, гортани, трахеи и бронхов. Термины «простуда» и «вирусная простуда» в данном случае применяют как синонимы.

Вирусная простуда отличается от гриппа тем, что грипп вызывают вирусы гриппа.

С другой стороны, вирусную простуду обычно вызывают аденовирусы, коронавирусы и/или риновирусы.

5 Аденовирусы (Adenoviridae) принадлежат к семейству кубических ДНК-вирусов, лишенных оболочки, обладающих диаметром 60-90 нм. Их геном состоит из одной линейной двухцепочечной ДНК длиной 36 кб. Различают приблизительно 50 иммунологически различных типов аденовирусов, и приблизительно 35 из них патогенны для человека и принадлежат к подроду А-Ф. Семейство Adenoviridae
10 разделяют на роды Mastadenoviruses, который может инфицировать млекопитающих, и Aviadenoviruses, который эндемичен для разных видов птиц. Аденовирусы характеризуются повышенной стабильностью при действии химических и физических факторов и переносят наиболее неблагоприятные уровни рН, что позволяет им сравнительно долгое время выживать за пределами организма хозяина.

15 Аденовирусы преимущественно вызывают заболевания дыхательных путей. Однако в зависимости от конкретного серотипа аденовирусы могут вызывать некоторое число других расстройств, например, гастроэнтерит, конъюнктивит, цистит, фарингит или диарею. Симптомы заболевания дыхательных путей, вызванного
20 аденовирусами, варьируют от простуды до бронхита и пневмонии. Если у пациентов ослаблена иммунная система, они особенно предрасположены к серьезным осложнениям аденовирусной инфекции, например, таким как ARDS (синдром острой дыхательной недостаточности). Кроме того, предполагают, что существует корреляция между вирусом типа Ad-36 и ожирением у людей.

25 Коронавирусы, которые принадлежат к роду Coronaviridae, обычно вызывают легкие заболевания верхних дыхательных путей у людей, редко - гастроэнтерит и тяжелый острый респираторный синдром (serious acute respiratory syndrome, SARS), вызываемый SARS -ассоциированным коронавирусом SARS-CoV.

30 По классификации коронавирусы относят к семейству плеоморфных РНК-вирусов с оболочкой; указанные вирусы имеют диаметр 70-160 нм. Они содержат одноцепочечную смысловую ДНК длиной 20-30 кб. Род Coronaviridae подразделяют на три рода: коронавирусы, артеривирусы и торовирусы. Из них только коронавирусы
35 включают вирусы, патогенные для людей. Передача вирусов происходит воздушно-капельным путем (аэрогенная инфекция), в форме инфицирования с фекалиями или грязью (фекально-оральный путь) или даже при простом контакте (механический путь) с инфицированным человеком. В организме более молодых людей в данном случае может развиться более серьезное заболевание, чем в организме людей старшего
40 возраста. Коронавирусы вызывают 15-30% острых вирусных ринофарингитов у людей с легкой лихорадкой, насморком, кашлем и болью в горле.

Острое или хроническое раздражение слизистой оболочки носа с такими симптомами, как зуд, чихание, выделения и заложенность носа, вызываемое по
45 инфекционному, аллергическому или неаллергическому механизму, называют ринитом, катаральным ринитом, катаром верхних дыхательных путей или, в разговорной речи, насморком. Обычно патогеном является определенный род пикорнавируса - риновирус. Инфицирование риновирусом происходит путем прямой передачи, т.е., через загрязненные руки, или также воздушно-капельным путем.

50 К настоящему времени идентифицировано более 115 серотипов данного рода. Риновирусы содержат одноцепочечную смысловую РНК (матричную РНК) длиной 7,2-8,5 кб. Они представляют собой оголенные вирусы с икосаэдрической структурой и диаметром 24-30 нм. Белковая оболочка толщиной 10-15 нм (капсид),

окружающая РНК, включает 60 симметрично расположенных субъединиц, которые называют протомерами. Каждый протомер содержит четыре капсидных белка VP1, VP2, VP3 и VP4. Считают, что большое число протомеров приводит к антигенной изменчивости риновирусов.

5 Как уже упоминалось, простуду обычно вызывают аденовирусы, коронавирусы и/или риновирусы. В зависимости от типа инфицирующего вируса могут возникать такие симптомы простуды, как, например, насморк, кашель, охриплость, боль в горле, которые вызваны воспалением миндалин и глотки, боль в суставах и головная боль, ознобы, легкую лихорадку и истощение. Для целей настоящего изобретения бронхит и
10 бронхопневмонию также относят к простуде.

Из указанных форм простуды чаще всего возникает насморк в зимние месяцы. Его вызывает инфицирование риновирусами, или, реже, аденовирусами. Описанную композицию или препарат предпочтительно применяют для профилактики и/или
15 лечения насморка, в частности для профилактики и/или лечения насморка, вызванного риновирусами.

Кроме того, при простуде могут возникать бактериальные инфекции, которые «появляются» при уже существующей вирусной инфекции. Инфекции такого типа называют вторичными бактериальными инфекциями или бактериальными
20 суперинфекциями. Применение композиции в соответствии с настоящим изобретением также относится к профилактике и/или лечению указанных вторичных бактериальных инфекций.

Вирионы ретровирусов состоят из покрытых оболочкой частиц, обладающих диаметром приблизительно 100 нм, а также содержат две идентичные одноцепочечные молекулы РНК длиной 7-10 кб. Основные компоненты ретровирусов включают:

- оболочку, состоящую из липидного бислоя, образованного из плазматической мембраны
- 30 - димер РНК, содержащий кэп на 5'-конце и полиаденилил на 3'-конце, и
- белки, содержащие gag-белки в качестве основных компонентов капсида вируса, протеазу, функционирующую при протеолитическом расщеплении при созревании вириона, pol-белки, ответственные за синтез ДНК вируса и интеграцию в ДНК хозяина после инфицирования, и env-белки, играющие определенную роль в связывании и
35 проникновении вириона в клетку хозяина.

ВИЧ - вирус, принадлежащий к семейству Retroviridae и роду лентивирусов. Он обладает приблизительно сферической формой с диаметром приблизительно 120 нм, и состоит из двух копий смысловой одноцепочечной РНК, которая связывается с
40 белками нуклеокапсида и ферментами, необходимыми для развития вириона (например, обратная транскриптаза, протеазы, рибонуклеаза и интегразы). Капсид окружен матриксом, состоящим из белка вируса, который в дальнейшем окружается оболочкой вируса, состоящей из двух слоев фосфолипидов из мембраны клетки человека. В указанную оболочку встраиваются дополнительные белки из клетки
45 хозяина и копии сложного белка ВИЧ. Белок состоит из «шапочки» из трех молекул гликопротеина и ножки, которая заякоривает структуру в оболочке вируса.

Гликопротеин придает вирусу способность присоединяться к клетке-мишени и сливаться с ней, запуская цикл инфицирования.

50 ВИЧ инфицирует клетки в иммунной системе и в центральной нервной системе. В частности, ВИЧ проникает в макрофаги и Т-хелперы, в частности в CD4+-Т-клетки, путем связывания гликопротеида с рецепторами клетки-мишени, слияния оболочки вируса с мембраной клетки и проникновения капсида ВИЧ внутрь клетки. После

проникновения в клетку ВИЧ производит свои новые копии, которые продолжают инфицировать другие клетки. Таким образом, инфицирование ВИЧ приводит к сокращению числа Т-хелперов по трем основным механизмам: путем прямого вирусного уничтожения инфицированных клеток, повышения частоты апоптоза в инфицированных клетках и уничтожения инфицированных Т-клеток CD8-цитотоксическими лимфоцитами, которые распознают инфицированные клетки. Если уровень CD4+-Т-клеток опускается ниже некоторого критического уровня, утрачивается клеточный иммунитет, и организм становится более восприимчив к оппортунистическим инфекциям.

Также ВИЧ можно подразделить на ВИЧ-1 и ВИЧ-2. У ВИЧ-1 существуют подтипы от А до J, наиболее распространены подтипы 1А, 1В, 1С и 1D. ВИЧ-2 можно подразделить на подтипы от А до Е. Он менее патогенен, чем ВИЧ-1.

Помимо ВИЧ существует еще один ретровирус человека - это Т-лимфотропный вирус, в частности Т-лимфотропный вирус типа 1 (HTLV-1). HTLV-1 представляет собой РНК-вирус человека, который вызывает Т-клеточную лейкемию и Т-клеточную лимфому, а также может участвовать в развитии демиелинизирующих заболеваний, таких как тропический спастический парапарез.

Также ретровирусы включают вирус лейкоза птиц, вирус саркомы Рауса, вирус опухоли молочной железы мышей, вирус лейкемии мышей, вирус лейкемии кошек, вирус лейкемии коров, вирус саркомы кожи судака, вирус иммунодефицита кошек и обезьян, вирус инфекционной анемии лошадей, вирус пеннестости обезьян, вызывающий такие заболевания, как лейкемия и саркому у кошек, лейкемии и саркомы кур, лейкемии и саркомы мышей, инфекционную анемию лошадей, лейкемию коров и артроэнцефалит коз.

Согласно настоящему изобретению растение *Ribes* применяют для получения композиции для профилактики и/или лечения вирусной инфекции.

Ribes - род, охватывающий приблизительно 150 видов цветковых растений, которые произрастают в умеренном поясе Северного полушария и в зонах альпийских лугов Центральной и Южной Америки. Род *Ribes* включает виды смородины и виды крыжовника.

В рамках настоящего изобретения особый интерес представляют:

Ribes nigrum L. (*R. nigrum* L.)

Ribes rubrum L. (*R. rubrum* L.)

R. nigrum L. и *R. rubrum* L. содержат флавоноиды, терпеноиды и эфирные масла в разных концентрациях. Например, концентрация может быть различной в листьях и плодах растения *Ribes*. Таким образом, в дальнейшем листья и плоды будут рассматриваться отдельно.

Научный термин «*Ribes nigri folium* (*R. nigri folium*)» относится к листьям *R. nigrum* L., а термин «*Ribes nigri fructus* (*R. nigri fructus*)» относится к плодам *R. nigrum* L. Соответственно, «*Ribes rubri folium* (*R. rubri folium*)» относится к листьям *R. rubrum* L., а «*Ribes rubri fructus* (*R. rubri fructus*)» - к плодам *R. rubrum* L.

В основном флавоноиды состоят из двух ароматических колец и одного кислородосодержащего гетероциклического кольца. На основании структурных различий О-гетероциклического кольца флавоноиды можно подразделить на следующие шесть групп: флавонолы, флаванолы, флавононы, флавоны, антоцианины и изофлавоноиды. Некоторые из компонентов, обнаруженных в *R. nigrum* L. являются флавонолами, такие как кверцетин и мирицетин, и их гликозиды, а также димерами или олигомерами проантоцианидинов.

R. nigri folium содержит следовые количества эфирных масел, флавонолгликозидов и проантоцианидинов. *R. nigri fructus* содержат антоцианидины и флавонолгликозиды, в частности, изокверцетин, мирицетин-О-глюкопиранозид и рутозин. Другие компоненты *R. nigri fructus* включают фруктовые кислоты, такие как лимонная кислота, изолимонная кислота и яблочная кислота, производные гидроксикоричной кислоты, витамин С, а семена - γ -линолевую кислоту.

R. rubri folium содержат флавонолгликозиды, такие как астрагалин и изокверцетин, порцианидины и производные катехинов. *R. rubri fructus* содержат витамин С, фруктовые кислоты, пектины, процианидины и танины. Семена содержат γ -линолевую кислоту [Hager's Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Drogen P-Z, 5., vollständig neubearbeitete Auflage, Springer-Verlag, 1993, Seite 466-474].

Композицию, применяемую согласно настоящему изобретению, получают из по меньшей мере одной из наземных частей растений, выбранных из группы листьев и ветвей. Предпочтительно используют наземные побеги растения, которые вырастают в том же году. Обычно можно использовать все элементы наземной части растения, такие как листья, ветви, цветы, плоды и семена. Предпочтительно использовать ветви вместе с листьями и цветами.

Согласно еще одному предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения в сочетании с любым из вариантов реализации настоящего изобретения, перечисленных выше или ниже, экстракт из плодов добавляют к композиции, полученной из листьев и ветвей.

Указанные части растения, включая листья, ветви и плоды, можно использовать либо высушенными, либо спрессованными сразу после сбора, т.е. в сыром состоянии, после отламывания, если применимо, чтобы получить сок при отжиме.

Согласно дополнительному варианту реализации настоящего изобретения в сочетании с любым из вариантов реализации настоящего изобретения, перечисленных выше или ниже, части растения в сыром состоянии отправляют на экстракцию с применением растворителя, например, такую как вымачивание или процеживание. В качестве альтернативы, части растения перед экстракцией можно также сушить и/или впоследствии измельчать на куски подходящим образом, например, посредством их истирания или разрезания.

Согласно одному предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения в сочетании с любым из вариантов реализации настоящего изобретения, перечисленных выше или ниже, для приготовления экстракта в соответствии с настоящим изобретением применяют *R. nigh folium* и/или *R. rubri folium*. Согласно другому предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения в сочетании с любым из вариантов реализации настоящего изобретения, перечисленных выше или ниже, для приготовления указанного экстракта применяют *R. nigri folium* и *R. nigri fructus*. Согласно еще одному предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения в сочетании с любым из вариантов реализации настоящего изобретения, перечисленных выше или ниже, применяют *R. rubri folium* и *R. rubri fructus*. Согласно еще одному предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения в сочетании с любым из вариантов реализации настоящего изобретения, перечисленных выше или ниже, для приготовления указанного экстракта применяют *R. nigri folium* и *R. rubri fructus*. Согласно еще одному предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения в сочетании с любым из вариантов реализации настоящего изобретения, перечисленных выше или ниже, для приготовления указанного экстракта применяют *R. rubri folium* и *R. nigri*

fructus.

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения в сочетании с любым из вариантов реализации настоящего изобретения, перечисленных выше или ниже, указанная композиция находится в форме экстракта из растений *Ribes*. Обычно имеет место экстракция частей растений, включая листья, ветви и плоды, с применением подходящего растворителя. К подходящим растворителям относят воду, спирты, такие как метанол, этанол, изопропиловый спирт или хлорированные растворители, такие как дихлорметан, а также ацетон, ацетилацетон, этилацетат, нашатырный спирт или ледяную уксусную кислоту, а также двуокись углерода в жидкой фазе. Также можно применять смеси упомянутых растворителей. Согласно одному предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения в сочетании с любым из вариантов реализации настоящего изобретения, перечисленных выше или ниже, применяют воду или смесь воды с метанолом или этанолом.

Обычно экстракцию проводят при температуре растворителя от 25°C до более высокой температуры, достигающей температуры кипения, когда это приемлемо. Предпочтительна экстракция при 95-100°C.

Обычно экстракцию проводят в течение 2-8 часов. Предпочтительно проводить экстракцию в течение 3-6 часов, более предпочтительно в течение 4-5 часов. Кроме того, для экстракции можно применять жиры, такие как свиной жир, воски, такие как пчелиный воск, или масла, такие как оливковое и миндальное масло. Предпочтительно применять миндальное масло.

Для достижения максимального возможного выхода растительный материал можно подвергать экстракции несколько раз. Предпочтительно повторять экстракцию 2-6 раз, более предпочтительно - 3 раза. В данном случае также возможно применять разные растворители на разных этапах экстрагирования, или после экстракции с применением растворителя можно провести экстракцию с применением жира, воска или масла, или наоборот.

В результате экстракции получают жидкость, полутвердое или твердое вещество, которое можно применять в указанной форме для получения композиции для профилактики и/или лечения вирусной инфекции.

Процедуру вымачивания обычно проводят в течение пяти-девяти дней, предпочтительно в течение семи дней, при комнатной температуре с применением смеси воды и этанола, путем заливания элементов растений смесью растворителей, и выдерживания их в течение вышеупомянутого периода времени.

Согласно настоящему изобретению, процеживание частей растений обычно проводят путем обработки указанных частей водой при температуре 95-100°C в течение четырех-пяти часов, путем пропускания воды через части растений.

Неочищенный продукт, полученный при экстракции с применением растворителя, такой как вымачивание или процеживание, также можно концентрировать и/или высушить, и/или подвергнуть обработке перед применением. Последующая обработка, например, может включать этапы очистки, известные специалистам в данной области техники, такие как центрифугирование, фильтрация и отделение от осадка, чтобы удалить взвеси из экстракта. Также для очистки можно применять хроматографию, такую как колоночная хроматография, газовая хроматография или ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография), или перегонку с водяным паром. Согласно одному предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения неочищенный продукт применяют дальнейшей очистки.

Экстракт, полученный таким образом, можно впоследствии подвергнуть

дополнительной обработке с получением сухого экстракта. Чтобы получить сухой экстракт, можно удалить растворитель из жидкого необработанного экстракта, концентрированного экстракта или очищенного экстракта, например, посредством

5 распылительной сушки, лиофилизации или вакуумной сушки.
Композицию из растения *Ribes* можно применять для профилактики и/или лечения вирусных инфекций в каждой из форм, описываемых выше.

Предпочтительно применяют указанную композицию для профилактики и/или
10 лечения простуды, которая вызвана риновирусами, аденовирусами или
коронавирусами.

Согласно одному предпочтительному варианту реализации настоящего
изобретения в сочетании с любым из вариантов реализации настоящего изобретения,
перечисленных выше или ниже, указанный экстракт *R. nigrum* L. применяют для
15 профилактики и/или лечения простудных заболеваний, вызванных риновирусами. В
частности, указанный экстракт представляет собой экстракт *R. nigri folium*.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации настоящего
изобретения в сочетании с любым из вариантов реализации настоящего изобретения,
перечисленных выше или ниже, указанный экстракт *R. nigrum* L. применяют для
20 профилактики и/или лечения простудных заболеваний, вызванных аденовирусами. В
частности, указанный экстракт представляет собой экстракт *R. nigri folium*.

Согласно еще одному предпочтительному варианту реализации настоящего
изобретения в сочетании с любым из вариантов реализации настоящего изобретения,
перечисленных выше или ниже, указанный экстракт *R. nigrum* L. применяют для
25 профилактики и/или лечения простудных заболеваний, вызванных коронавирусами.
Более предпочтительно, чтобы указанный экстракт был экстрактом *R. nigri folium*.

Описываемый экстракт также применяют для профилактики и/или лечения гриппа
А и В. Согласно одному предпочтительному варианту реализации настоящего
30 изобретения в сочетании с любым из вариантов реализации настоящего изобретения,
перечисленных выше или ниже, указанный экстракт пригоден для профилактики и/или
лечения птичьего гриппа. В частности, экстракт можно применять для профилактики
и/или лечения птичьего гриппа, вызываемого подтипом Н7.

Предпочтительно для профилактики и/или лечения гриппа А и В применяют
35 экстракт *R. nigrum* L., более предпочтительно применяют экстракт *R. nigri folium*.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации настоящего
изобретения композицию из растения *Ribes* можно применять для профилактики и/или
лечения вирусных инфекций, вызываемых ретровирусами в каждой из форм,
40 описываемых выше. Предпочтительно указанную композицию применяют для
профилактики и/или лечения вирусных инфекций, вызываемых лентивирусами, в
частности ВИЧ-1 и/или ВИЧ-2.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации настоящего
изобретения в сочетании с любым из вариантов реализации настоящего изобретения,
45 перечисленных выше или ниже, экстракт *R. nigrum* L. применяют для профилактики
и/или лечения вирусных инфекций, вызываемых ретровирусами. В частности,
указанный экстракт является экстрактом *R. nigri folium*. В частности, указанный
экстракт можно применять для профилактики и/или лечения вирусных инфекций,
50 вызываемых ВИЧ-1 и/или ВИЧ-2.

Композицию, соответствующую настоящему изобретению, можно вводить в
качестве лекарственного препарата. Помимо терапевтического применения
композиция также пригодна для нетерапевтической профилактики и/или лечения

простуды.

Композицию можно употреблять в каждой из форм употребления, известных специалисту в данной области техники, как для медицинского, так и для немедицинского применения, например, в форме таблеток, таблеток в оболочке, шипучих таблеток, капсул, порошков, гранул, таблеток в сахарной оболочке, мазей, кремов, гелей, растворов или спреев. Предпочтительно употребляют указанную композицию в форме назального спрея.

В галеновых и других формах употребления указанную композицию можно подвергать переработке с применением общепринятых галеновых кислот, таких как связующие вещества в таблетке, наполнители, консерванты, агенты для заполнения таблетки, агенты для регуляции транспорта, смягчающие вещества, смачивающие вещества, диспергирующие вещества, эмульгаторы, растворители, задерживающие вещества, антиоксиданты, регуляторы консистенции, вещества, повышающие проницаемость и/или газы-пропелленты.

К композиции, применяемой в соответствии с настоящим изобретением, можно добавлять дополнительные элементы, такие как витамины и минералы.

Также композицию можно добавлять, например, в корма для животных или продукты, такие как напитки. В форме экстракта композицию саму по себе можно заваривать в качестве чая. Однако для приготовления чая также возможно непосредственно заливать части растений горячей водой, например, листья растений *Ribes*. Кроме того, композиция может быть компонентом пищевых добавок, употребление которых в зимние месяцы может способствовать укреплению защитных сил организма и, впоследствии, например, защищать от вирусной инфекции.

Согласно еще одному варианту реализации настоящего изобретения в сочетании с любым из вариантов реализации настоящего изобретения, перечисленных выше или ниже, указанную композицию можно применять в соответствии с настоящим изобретением в форме раствора, в частности, раствора для полосканий, для профилактики и/или лечения простуды, в частности воспаления ротовой полости и миндалин.

Также указанную композицию можно применять в смеси с компонентами других растений, и в таком случае указанные компоненты предпочтительно должны быть в форме экстрактов растений. Предпочтительно применяют компоненты растений или экстракты растений со сходным или синергическим действием. Примеры включают растения рода *Cistus*, в частности *Cistus incanus*.

Концентрация указанной композиции в форме употребления варьирует в зависимости от типа употребления. Как правило, количество композиции составляет 0,5-1000 мг на дозу для твердых форм употребления. Предпочтительно количество композиции должно составлять 1-500 мг на дозу. В жидких формах употребления указанная композиция может быть в концентрации 1 мкг/мл - 100 мг/мл, предпочтительно 25 мкг/мл - 50 мг/мл. В случае полутвердых форм употребления содержание указанной композиции составляет 1-90% по массе, предпочтительно 5-75% по массе.

Согласно одному предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения в сочетании с любым из вариантов реализации настоящего изобретения, перечисленных выше или ниже, указанную композицию вводят в форме таблеток. Предпочтительно, чтобы в данном случае композиция была в форме экстракта. Наиболее предпочтительно, чтобы указанная композиция была в форме сухого экстракта.

Согласно еще одному варианту реализации настоящего изобретения в сочетании с любым из вариантов реализации настоящего изобретения, перечисленных выше или ниже, указанную композицию вводят в форме эмульсий, мазей, гелей или кремов для местного применения. В данном случае, предпочтительно применять указанную композицию в форме экстракта, в котором активные вещества извлекают из растения путем экстракции с применением жира, воска или масла. Кроме того, предпочтительно, чтобы указанный экстракт в дальнейшем подвергали обработке с получением сухого экстракта, который впоследствии смешивают с жиром, воском или маслом или растворяют в них.

Согласно одному предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения в сочетании с любым из вариантов реализации настоящего изобретения, перечисленных выше или ниже, указанная композиция существует в форме аэрозоли или спрея для помещений. Для данной цели предпочтительно применяют жидкий или твердый экстракт *Ribes*. Помимо указанного экстракта указанный аэрозоль или спрей для помещений может также содержать фармацевтически безвредные вещества, средуноситель и вспомогательные агенты. Аэрозоль или спрей для помещений можно применять для дезинфекции объектов и помещений, с которыми вирусы вступают в контакт или потенциально могут вступать в контакт, в частности, транспортные средства всех типов, в которых перевозят людей, животных и/или продукты питания. Например, аэрозолем согласно настоящему изобретению, или спреем для помещений согласно настоящему изобретению, можно обрабатывать самолет перед взлетом, чтобы предотвратить распространение вирусов и, вследствие этого свести к минимуму риск инфицирования людей. Указанный аэрозоль или спрей для помещений также можно распылять в присутствии людей, например, в залах ожидания, поскольку он не оказывает абсолютно никакого токсического действия на людей.

Согласно еще одному варианту реализации настоящего изобретения в сочетании с любым из вариантов реализации настоящего изобретения, перечисленных выше или ниже, указанную композицию можно также вводить в форме назального препарата или в форме раствора для ингаляций. Указанный назальный препарат можно применять в форме назального спрея или назального геля. Для введения можно применять разные системы аппликации и дисперсии.

Применение *Ribes* в соответствии с настоящим изобретением не ограничивается людьми, но напротив, также возможно в отношении животных, в частности млекопитающих, таких как домашние питомцы или домашний скот.

Следующие примеры приведены для объяснения настоящего изобретения.

Экстракт смородины (*Ribes*) тестировали в отношении его токсичности для клеток и жизнеспособности клеток, а также тестировали его противовирусную активность против риновирусов, противовирусную активность против вирусов гриппа А и В, и противовирусную активность против ВИЧ.

В случае тестирования противовирусной активности против риновирусов изолятом вируса служил риновирус человека типа 14.

В случае тестирования противовирусной активности против вируса гриппа изолятом вируса служили вирус гриппа А A/Bratislava/79 (H7N7) (FPV) (птичий), вирус гриппа А A/Mallard/Bavarian/1/2006 (H5N1) (птичий), а также вирус гриппа А A/Puerto-Rico/8/34 (H1N1) (PR8) (человека). Линиями клеток хозяина служили клетки

Мадин-Дарби почек собаки (MDCK) и клетки A549.

Чтобы определить свойства указанного экстракта применяли следующие методы исследования.

Также определяли токсическую концентрацию экстракта.

Клетки эпителия почек собаки MDCK II обрабатывали разными концентрациями экстракта (95-950 мкг/мл) в течение 30 минут. Впоследствии указанные клетки обрабатывали такими же концентрациями экстракта в течение 48 часов.

Исследование цитопатологического эффекта (ЦПЭ)

В ходе первого теста, клетки эпителия почек собаки MDCK II инфицировали штаммами вируса гриппа А А/Mallard/Bavarian/1/2006 (H5N1) и А/FPV/Bratislava/79 (H7N7). Впоследствии инфицированные клетки обрабатывали разными

концентрациями экстракта (95, 190, 285, 380, 475, 570, 665, 760, 855 и 950 мкг/мл). В ходе второго теста, указанные клетки предварительно обрабатывали разными концентрациями экстракта (95-950 мкг/мл) в течение 30 минут, и впоследствии инфицировали штаммами вируса гриппа А А/Mallard/Bavarian/1/2006 (H5N1) и А/FPV/Bratislava/79 (H7N7). Впоследствии инфицированные клетки обрабатывали

разными концентрациями экстракта (95, 190, 285, 380, 475, 570, 665, 760, 855 и 950 мкг/мл). В ходе третьего теста, содержащий вирусы раствор для инфицирования предварительно обрабатывали разными концентрациями экстракта (95-950 мкг/мл) в течение 30 минут. Указанные клетки предварительно обрабатывали разными концентрациями экстракта (95-950 мкг/мл) в течение 30 минут, и впоследствии инфицировали предварительно обработанными штаммами вируса гриппа А А/Mallard/Bavarian/1/2006 (H5N1) и А/FPV/Bratislava/79 (H7N7). Впоследствии инфицированные клетки обрабатывали разными концентрациями экстракта (95, 190, 285, 380, 475, 570, 665, 760, 855 и 950 мкг/мл).

Определяли эффективную концентрацию (EC50) 50% ингибирования ЦПЭ.

Пример

Приготовление экстракта из *Ribes nigrum* L.

Для экстракции применяют ветви и листья. Растительный материал высушивают при комнатной температуре на улице в тени, до получения материала с остаточным содержанием воды максимум 10%. Далее части растения нарезают на фрагменты размером ≤ 8 мм.

Нарезанные части растений подвергают процеживанию при 95-100°C с десятью частями очищенной воды Евр. Фарм в течение 4-5 часов. Полученный раствор концентрируют до 18-19% от исходного объема посредством пластинчатого испарителя при температуре пара 75-80°C. Содержание сухого вещества составляет приблизительно 45%.

При применении испарителя с мешалкой содержание сухого вещества удается повысить до 50-51% посредством нагревания экстракта в течение четырех часов при 110-114°C при пониженном давлении (0,6 бар).

В завершение проводят сушку на вакуумном конвейере при 16 мбар со снижающимся градиентом температур (140°C, 120°C, 90°C, 20°C). Содержание сухого вещества составляет >92% при общем выходе сухого вещества 22-25%. Далее указанный экстракт измельчают. Далее из указанного экстракта получают раствор для хранения, описанный ранее.

Концентрация, при которой погибали 50% клеток MDCK II (ТС50), составила 8512±11,40 мкг/мл.

Следовательно, было сделано заключение, что указанный экстракт не токсичен.

Исследование противовирусной активности

Вирусы гриппа человека

Для изучения противовирусной активности клетки эпителия легких A549 предварительно обрабатывали 50 мкг/мл экстракта в течение 30 минут и впоследствии инфицировали штаммом вируса гриппа A/PR8/34 (H1N1), который также предварительно обрабатывали 50 мкг/мл экстракта в течение 30 минут. После инфицирования клетки повторно обрабатывали 50 мкг/мл экстракта в течение 30 минут. Надосадочную жидкость питательных сред отделяли и исследовали путем анализа бляшкообразования в отношении вновь образовавшихся вирусов гриппа.

Результаты показаны на Фигуре 1.

Как можно понять по фигуре 1, наблюдалось снижение титра вируса более чем на один порядок.

В линиях клеток хозяина наблюдался сильный эффект ингибирования размножения разных вирусов гриппа.

Исследование цитопатологического эффекта (ЦПЭ). вызываемого вирусами птичьего гриппа

Первый тест (последующая обработка клеток) показал значение EC50 экстракта $390,93 \pm 85,5$ мкг/мл для вируса гриппа A A/FPV/Bratislava/79 (H7N7) и $165,3 \pm 8,55$ мкг/мл для вируса гриппа A/Mallard/Bavarian/1/2006 (H5N1).

Второй тест (предварительная и последующая обработка клеток) показал значение EC50 экстракта $278,35 \pm 48,45$ мкг/мл для вируса гриппа A A/FPV/Bratislava/79 (H7N7) и $83,6 \pm 2,85$ мкг/мл для вируса гриппа A/Mallard/Bavarian/1/2006 (H5N1).

Третий тест (предварительная и последующая обработка клеток и дополнительная предварительная обработка раствора вирусов) показал значение EC50 экстракта $46,55 \pm 6,65$ мкг/мл для вируса гриппа A A/FPV/Bratislava/79 (H7N7) и $13,3 \pm 1,9$ мкг/мл для вируса гриппа A/Mallard/Bavarian/1/2006 (H5N1).

Также не наблюдалось ингибирования нейраминидазы вируса гриппа A.

В результате можно видеть, что экстракт Ribes способен угнетать инфекцию, вызываемую высокопатогенными вирусами птичьего гриппа. В применяемых концентрациях указанный экстракт не оказывал абсолютно никакого повреждающего действия. Это подтверждает угнетающий эффект экстрактов Ribes на инфицирующую способность гриппа.

Культура риновирусов

Четыре колбы T175 с 80% конфлюэнтных клеток HeLa засеивались риновирусом человека типа 14 (HRV) и инкубировали при 33°C в течение одной недели. Чтобы осуществить это, 50 мкл HRV14 (титр вируса 10^8 /мл TCID (инфекционная доза для культуры ткани)) смешивали с 16 мл инфекционной среды (DMEM (модифицированная по способу Дульбекко среда Игла), 2% FCS (сыворотка эмбрионов телят), 10-20 mM MgCl₂), и добавляли по 4 мл в каждую T175. Затем в каждую T175 доливали 10 мл инфекционной среды, чтобы в каждой T175 было по 14 мл инфекционной среды. Вирусы отбирали, когда 70% прикрепленных клеток уходило в раствор.

Очистка риновирусов

Сначала надосадочную жидкость с вирусами центрифугируют в течение 30 минут при 3000 об/мин, чтобы удалить осадки клеток.

Надосадочную жидкость с вирусами центрифугируют при 35000 об/мин в ультрацентрифуге (роторного типа SW41 Ti, в полиалломерных пробирках Бекмана) при 4°C в течение трех часов на сахарозных прокладках (1,5 мл сахарозы 65% в воде, 300 мкл 10x PBS (физиологический раствор с фосфатным буфером), 1,2 мл воды), и осадок включают в 100 мкл инфекционной среды. Дальнейшее концентрирование вируса проводят при помощи фильтра, отсекающего молекулы с массой более 100

кДа (Centricon YM100) при 3300 об/мин в течение одного часа при 4°C. Концентрат содержит очищенный концентрат вирусов; фильтрат выливают.

Чтобы протестировать эффект экстракта Ribes на инфекционную способность HRV14, экстракт Ribes добавляли к инфекционной среде, или дополнительно предварительно обрабатывали вирусы экстрактом Ribes.

В результате можно видеть, что экстракт Ribes был способен предотвращать инфицирование и, следовательно, разрушение слоя клеток и в инфекционной среде, и после добавочной предварительной инкубации вирусов во всех анализируемых партиях. Экстракт Ribes не оказывал абсолютно никакого определяемого повреждающего действия на клетки. Это подтверждает угнетающий эффект экстрактов Ribes на инфицирующую способность риновирусов.

Тестирование веществ в отношении противовирусной активности *in vitro* в тесте с клетками HeLa-P4

Принцип анализа

Клетки HeLa-P4 (Программа исследований и рекомендаций по СПИДу Национального института здоровья) представляют собой клеточную линию, которую трансфицировали генами рецепторов CD4- и CCR5 человека, и которые, следовательно, можно инфицировать ВИЧ-1 (в клетках экспрессируется CXCR4-рецептор). Для количественной оценки БИЧ инфекции, клетки содержат ген-репортер, т.е., ген β-галактозидазы, который находится под контролем промотора ВИЧ-1. После инфицирования Tat-белок ВИЧ-1 трансактивирует ген-репортер, и степень инфекции можно оценить количественно путем измерения активности указанного фермента в лизате клеток. Угнетение инфицирования ВИЧ-1 приводит к более низкой активности β-галактозидазы по сравнению с инфицированием вирусами без добавления вещества. Фоновую активность определяют путем измерения активности фермента в клетках, к которым не добавляли вирус. Поскольку, в принципе, снижение инфицирования может быть обусловлено также и токсическими эффектами веществ на клетки, помимо указанной пробы также проводят дополнительную пробу на цитотоксичность.

Экспериментальная часть

Тестируемые вещества готовят путем добавления 1 мг каждой пробы в эппендорф и растворения указанной пробы в 1 мл физиологического раствора с фосфатным буфером (PBS) при 60°C при вихревом перемешивании. Указанный раствор фильтруют при стерильных условиях и помещают в новый эппендорф. В качестве положительного контроля применяют T20-пептид (известный ингибитор проникновения ВИЧ-1; Энфувиртид). Были приготовлены серии разведения тестируемого соединения, а также T20 в среде для культивирования клеток, отличающиеся тем, что пробы обладали концентрациями 78, 15,6, 7,8, 3,9, 0,8, 0,4 мкг/мл, а положительный контроль T20 применяют в концентрациях 39, 19,5, 3,9, 1,95, 0,78, 0,39, 0,039 нМ. Каждую концентрацию вещества тестировали трижды.

День 1: Посев $1,5 \times 10^4$ клеток HeLa-P4 в 100 мкл среды (DMEM, 10% FCS, 2% L-глутамин, 1% пенициллин/стрептомицин, 500 мкг/мл геницидина, 1 мкг/мл пурамицина) в каждую лунку титрационного микропланшета на 96-лунок, инкубация при 37°C в течение ночи.

День 2: В лаборатории L3, 78 мкл каждого из разведения вещества (78, 15,6, 7,8, 3,9, 0,8, 0,4 мкг/мл) предварительно инкубируют с 22 мкл ВИЧ-1 вируса Lai при 37°C в течение 30 минут, разведения T20 (39, 19,5, 3,9, 1,95, 0,78, 0,39, 0,039 нМ) обрабатывают сходным образом. Клетки HeLa-P4 освобождают от среды, клетки промывают 100

мкл PBS и к клеткам добавляют смесь вещество-вирус. Клетки инкубируют в течение 2 ч при 37°C, после чего удаляют надосадочную жидкость, клетки промывают PBS, добавляют 100 мкл свежей среды, и клетки инкубируют в течение 2 ч при 37°C.

5 День 4: Удаляют надосадочную жидкость, клетки промывают 100 мкл PBS и лизируют в 50 мкл лизирующего буфера на каждую лунку (2,5 мл глицерина, 1,25 мл МЭС(метилэтил сульфат)-Трис, 25 мкл 1 М ДДТ, 250 мкл тритона × 100, H₂O до 25 мл) в течение 10 минут на льду и удаляют при -80°C. Планшеты снаружи опрыскивают Бигуанидом для выноса из лаборатории L3. В белый титрационный микропланшет
10 разливают 34 мкл реакционного буфера (15 мкл 1 М MgCl₂, 3 мл 0.5 М NaH₂PO₄/Na₂HPO₄, 150 мкл Галактона 100x, до 15 мл H₂O) и добавляют 20 мкл лизата. Титрационный микропланшет встряхивают в течение 45-60 минут в темноте, и после добавления 25 мкл усилителя (80 мкл 10 М NaOH, 400 мкл 10x Эмерланда (Applied Biosystems), до 4 мл H₂O) в каждую лунку измеряют активность фермента на
15 люминометре (Lumistar Galaxy, BMG Labtechnologies, Offenburg; установки: микропланшет: Dynatech 96, количество интервалов: 50, интервал времени измерения: 0,2 секунд, установка задержки: 0,5 секунд, полное время измерения на лунку: 10 секунд, усиление: 250, интервал начала: 1, интервал окончания: 50).

20 Тест на цитотоксичность

Принцип анализа

Анализ веществ на цитотоксичность с точки зрения токсических эффектов на клетки.

25 В анализе на цитотоксичность применяли клетки HeLa-P4. Применяли коммерческий набор (ViaLight® Plus Kit, Lonza, Rockland, USA). Принцип действия набора основан на измерении количества АТФ в цитоплазме метаболически активных, т.е. живых клеток. Любые нарушения жизнеспособности клеток приводят к снижению количества АТФ. Количество АТФ определяют путем измерений биолюминесценции,
30 отличающихся тем, что свечение генерирует фермент люцифераза из АТФ и субстрата люциферина в присутствии кислорода. Интенсивность испускаемого свечения пропорциональна концентрации АТФ, и ее определяют на люминометре (Lumistar Galaxy, BMG Labtechnologies, Offenburg).

35 Экспериментальная часть

Тестируемые вещества готовят, как описано выше в анализе противовирусной активности *in vitro* в пробе HeLa-P4. Каждую из концентраций вещества тестировали четырехкратно.

40 День 1: Посев $1,5 \times 10^4$ клеток HeLa-P4 в 100 мкл среды (DMEM, 10% FCS, 2% L-глутамин, 1% пенициллин/стрептомицин, 500 мкг/мл генитицина, 1 мкг/мл пурамицина) в каждую лунку титрационного микропланшета на 96-лунок, инкубация при 37°C в течение ночи.

45 День 2: Клетки HeLa-P4 освобождают от среды, клетки промывают 100 мкл PBS. В каждую лунку титрационного микропланшета на 96-лунок наливают 78 мкл каждого из разведений вещества (78, 15,6, 7,8, 3,9, 0,8, 0,4 мкг/мл) и 22 мкл среды, и инкубируют в течение 2 ч при 37°C; разведения T20 (39, 19,5, 3,9, 1,95, 0,78, 0,39, 0,039 нМ) обрабатывают таким же образом и инкубируют в течение 2 дней при 37°C.

50 День 4: Клетки изымали из инкубатора и оставляли на 10 мин при комнатной температуре. Удаляют надосадочную жидкость, клетки промывают три раза 150 мкл среды на каждую лунку и лизируют в 50 мкл лизирующего буфера (2,5 мл глицерина, 1,25 мл МЭС-Трис, 25 мкл 1 М ДДТ, 250 мкл тритона × 100, H₂O до 25 мл). Планшет оставляли на 10 мин при комнатной температуре.

В белый титрационный микропланшет разливают по 100 мкл реагента AMR-Plus в каждую лунку и добавляют 40 мкл лизата клеток (без пузырьков воздуха).

Титрационный микропланшет инкубируют в течение 2 мин при комнатной температуре, и затем измеряют на люминометре (Lumistar Galaxy, BMG Labtechnologies, Offenburg; установки: микропланшет: Dynatech 96, количество интервалов: 40, интервал времени измерения: 0,25 секунд, установка задержки: 0,5 секунд, полное время измерения на лунку: 10 секунд, усиление: 190, интервал начала: 1, интервал окончания: 40, тип теста: режим лунок, направление считывания: горизонтальное).

В результате можно видеть, что экстракт *Ribes* был способен угнетать инфекцию, вызываемую ВИЧ. В применяемых концентрациях указанный экстракт не оказывал абсолютно никакого определяемого повреждающего действия на клетки. Это подтверждает угнетающий эффект экстрактов *Ribes* на инфицирующую способность ВИЧ.

Формула изобретения

1. Композиция для применения при ингибировании инфицирующей способности вирусов при вирусных инфекциях, включая простуду с первичной инфекцией, вызываемой риновирусами, аденовирусами и/или коронавирусами, грипп, и вирусную инфекцию, вызванную ретровирусами, при этом указанная композиция содержит водный экстракт листьев и ветвей растений рода *Ribes*.

2. Композиция по п.1 для лечения насморка.

3. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанный грипп является птичьим гриппом.

4. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанная ретровирусная инфекция включает инфекцию, вызываемую экзогенными ретровирусами.

5. Композиция по п.4, отличающаяся тем, что указанная вирусная инфекция вызвана ВИЧ-1 или ВИЧ-2.

6. Композиция по любому из пп.1-5, отличающаяся тем, что указанное растение представляет собой *Ribes nigrum* L.

7. Композиция по любому из пп.1-5, отличающаяся тем, что указанное растение представляет собой *Ribes rubrum* L.

8. Композиция по любому из пп.1-5, отличающаяся тем, что указанная композиция дополнительно содержит экстракт плодов указанного растения рода *Ribes*.

9. Композиция по любому из пп.1-5, отличающаяся тем, что указанная композиция находится в жидкой, сухой или полутвердой форме.

10. Композиция по любому из пп.1-5, отличающаяся тем, что указанная композиция представлена в форме подходящей для перорального, интраназального или местного введения.

11. Композиция по любому из пп.1-5, отличающаяся тем, что указанная композиция представлена в форме назального препарата, смеси для ингаляции, аэрозоля или спрея для помещений.

12. Композиция по любому из п.1-5, отличающаяся тем, что указанная композиция выполнена в форме таблетки, таблетки, покрытой оболочкой, шипучей таблетки, капсулы, порошка, гранулы, таблетки с сахарным покрытием, мази, геля, крема, раствора для полосканий или сока растения.

13. Композиция по любому из пп.1-5, которая дополнительно содержит компоненты растения или экстракт растения рода *Cistus*, предпочтительно *Cistus incanus*.

14. Применение водного экстракта из листьев и ветвей растений рода *Ribes* для приготовления лекарственного препарата для ингибирования инфицирующей способности вирусов при вирусных инфекциях, включая простуду с первичной инфекцией, вызываемой риновирусами, аденовирусами и/или коронавирусами, грипп, вирусную инфекцию, вызванную ретровирусами.

5

10

15

20

25

30

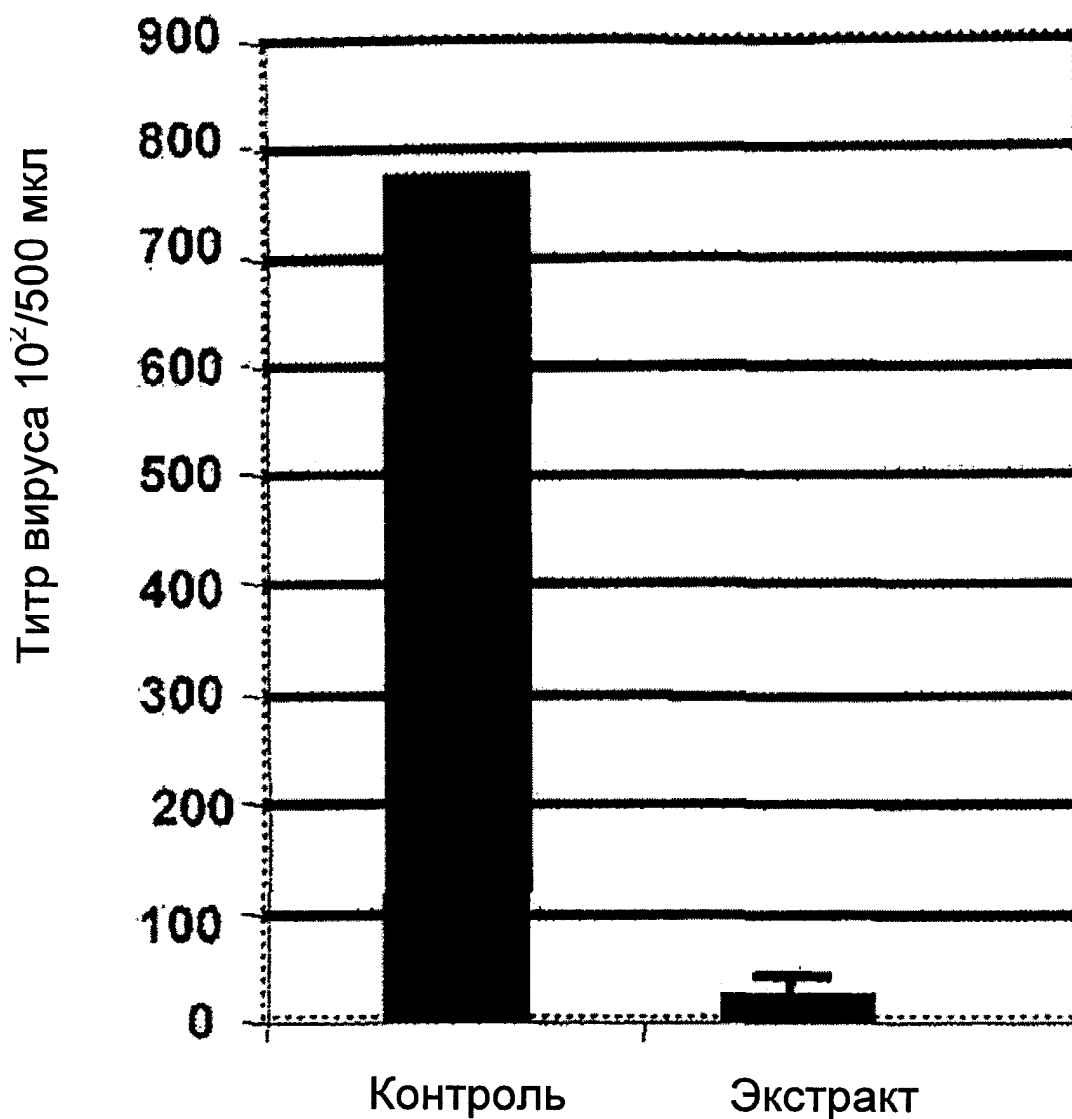
35

40

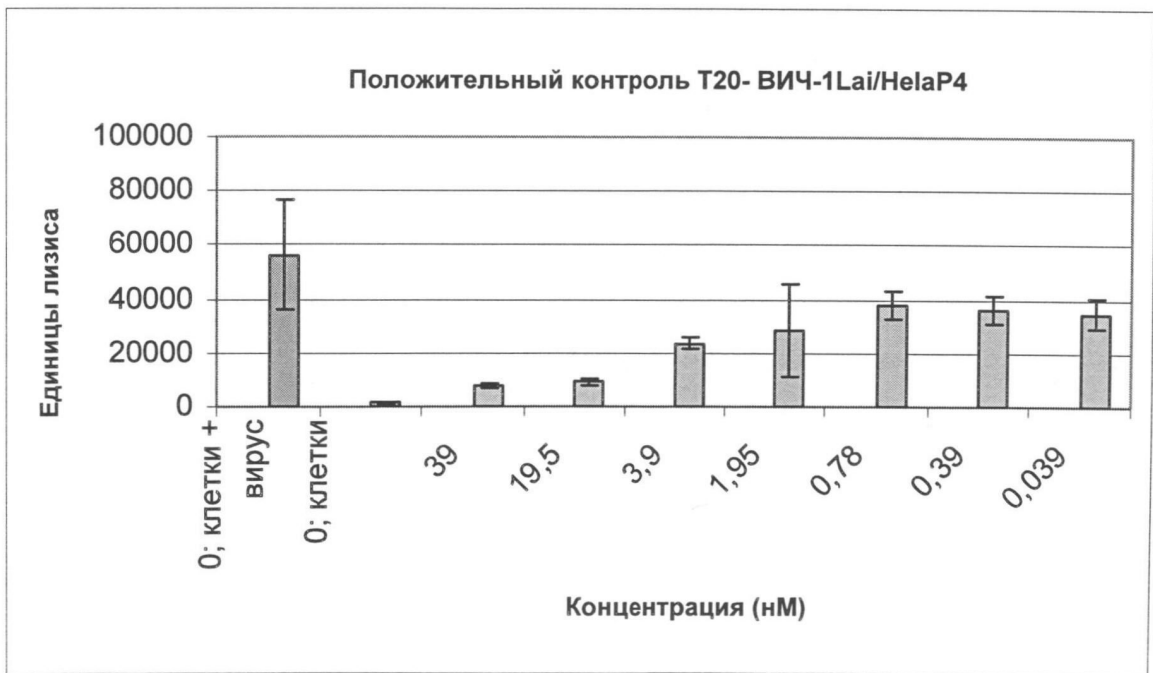
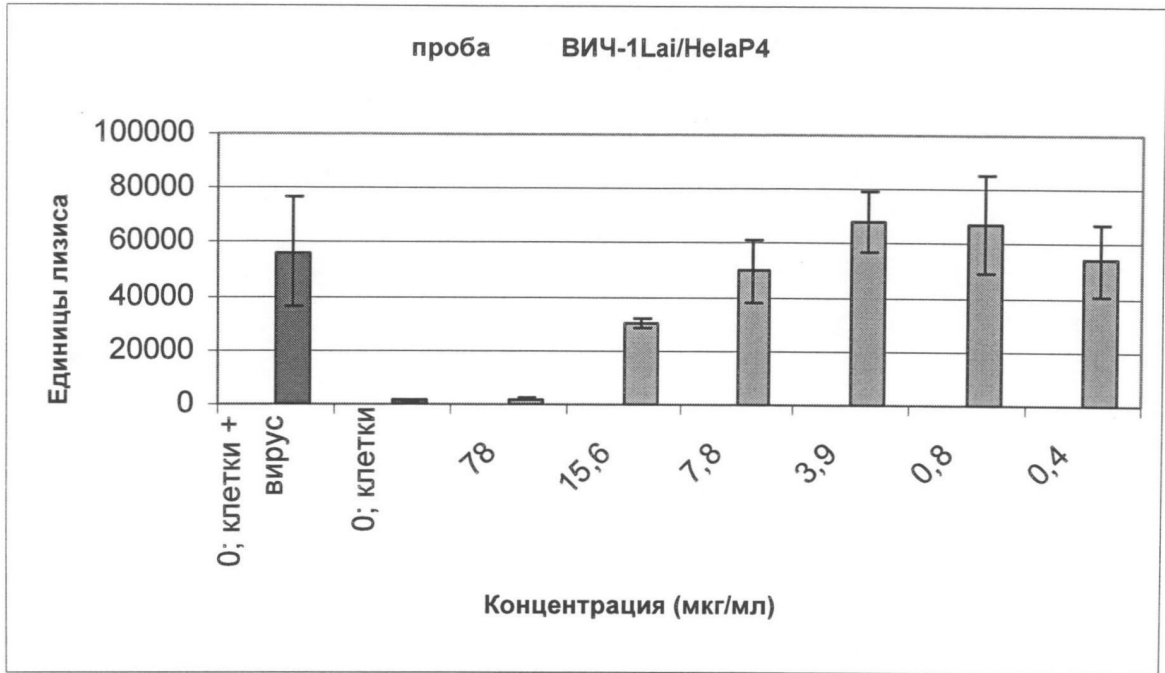
45

50

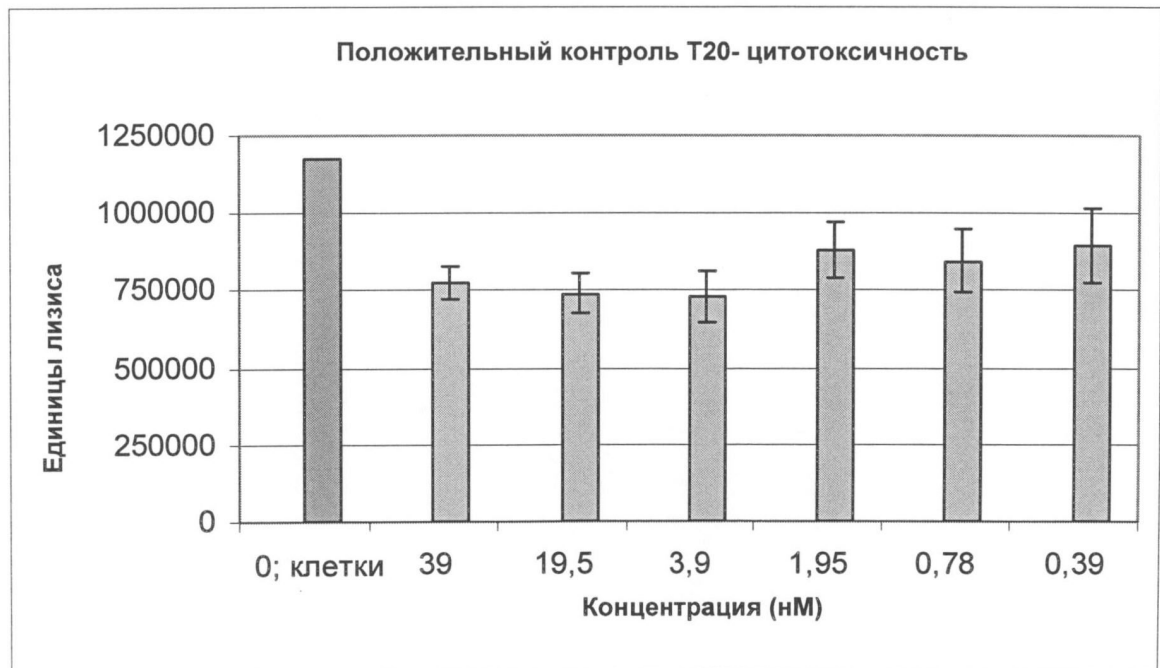
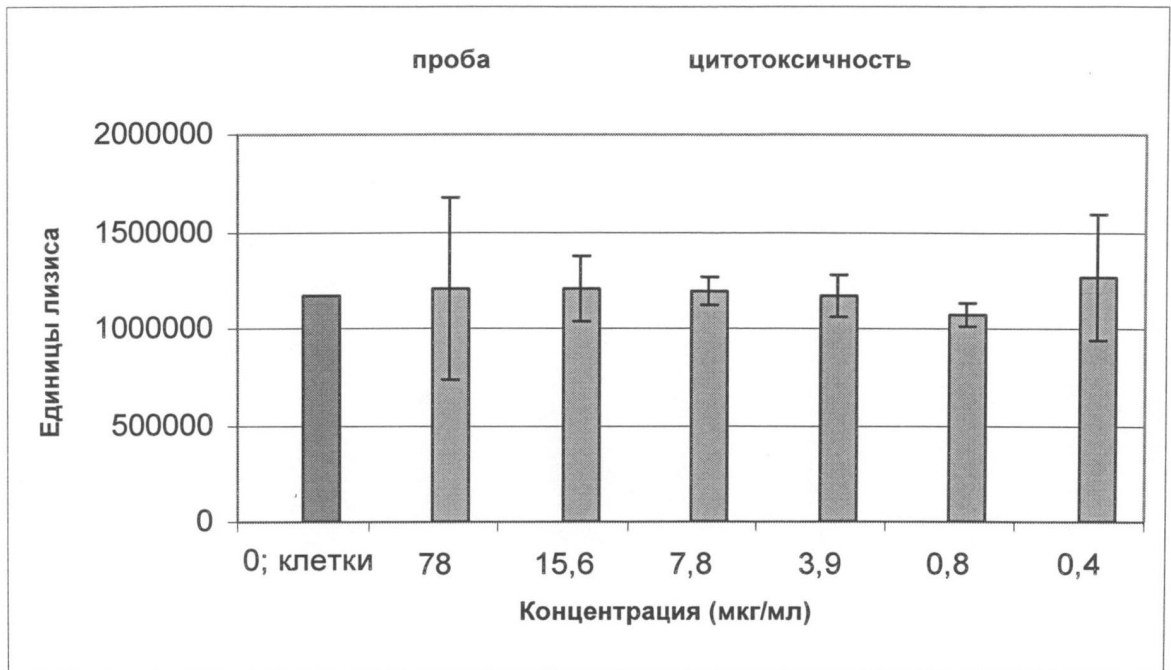
PR8



Фиг.1



Фиг.2



Фиг.3