

КЛИНИЧЕСКИЙ ОБЗОР ПРЕПАРАТА

**АЭРОЗОЛЬ
LARIFAN SPRAY 0,02%**

МОДУЛЬ 2.5.

**ГУНА ФЕЛДМАНЕ,
ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК,
УЧЕНЫЙ *EMERITUS*,
АВТОР дсРНК ЛАРИФАН**

2011. г.

Модуль 2.5

КЛИНИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЭФФЕКТИВНОСТИ

Название препарата:

**АЭРОЗОЛЬ
«LARIFAN SPRAY 0,02%»**

Активное вещество:

LARIPHAN (ACIDUM RIBONUCLEINICUM DUPLICATUM)

Фирма заявитель:

**ООО „Ларифан”, Латвия
(SIA „Larifans” Latvija)
Рига, Курбада 2 б, LV 1009**

Обзор подготовила:
Гуна Фелдмане,
автор дсРНК Ларифан,
доктор медицинских наук,
ученый emeritus

Рига, 2011

Содержание

	Стр.
2.5.1. Общая характеристика препарата	3
2.5.2. Обзор биофармацевтический	5
2.5.3. Обзор клинической фармакологии	6
2.5.4. Обзор об эффективности	8
2.5.5. Обзор о безопасности	16
2.5.6. Сравнительная оценка риска и выгоды	17
2.5.7. Отчёты об эффективности, литература	18
2.5.8. Сведения об авторе Клинического обзора	19

2.5.1. Общая характеристика препарата

Название препарата:

АЭРОЗОЛЬ «LARIFAN SPRAY 0,02%»

Терапевтическая категория:

противовирусное и иммуномодулирующее средство

Лекарственная форма:

аэрозоль

Качественный и количественный состав:

активное вещество – двуспиральная РНК (дсРНК) - Acidum ribonucleinicum duplicatum,

Аэрозоль содержит активное вещество в концентрации 0,02%

Вспомогательные вещества:

хлорид натрия, вода для инъекций

Данный обзор относится к клиническим свойствам препарата „Larifan Spray 0,02%”, который как активную составную часть содержит двуспиральную рибонуклеиновую кислоту природного происхождения.

Препарат состоит из активного вещества без примесей в лиофилизированном виде и раствора хлористого натрия для растворения. По качественному составу препарат соответствует ранее известной и ретигрированной лекарственной форме Ларифана –Ларифан 2,5 мг/2мл раствор для инъекций. Следовательно Larifan Spray 0,02% не является к данному моменту новым веществом или комбинацией новых веществ подлежащих внедрению.

„Larifan Spray 0,02%” применяется при инфекциях и воспалительных процессах вирусной этиологии в системе органов ухо горло носа, а также в качестве профилактического средства в преэпидемических и эпидемических периодах респираторных вирусных инфекций, в т.ч. гриппа, для снижения риска от попадания в организм возбудителей инфекций через верхние дыхательные пути, для защиты слизистой рта от воспаления и болезненности.

В препарат включенное активное вещество является препаратом дсРНК природного происхождения получаемый из бактерий *Escherichia coli*, которые инфицированы бактериофагом. По химическому строению это двуспиральная рибонуклеиновая кислота (дсРНК).

Общая характеристика активного вещества

Ларифан - это двуспиральная рибонуклеиновая кислота, получаемая биотехнологическим путём из бактерий *Escherichia coli*, инфицированных бактериофагом. Активным веществом ларифана является двуспиральная РНК (дсРНК). В обзоре приведенное описание биологических свойств относится только к данному препарату (и может не совпадать со свойствами других - синтетических и по химическому строению похожих препаратов нуклеиновых кислот), поэтому в тексте в дальнейшем применяется условное название - дсРНК-Ларифан.

Одной из основных характерных свойств дсРНК-Ларифан является его способность индуцировать образование интерферона в организме. Таким образом, действие препарата определяется индуцированным интерфероном, а также активностью самой молекулы дсРНК. То, что действие происходит посредством

интерферона, определяет широкий спектр противовирусного действия препарата (интерфероны, как известно, являются универсальными противовирусными препаратами). В экспериментальных системах чувствительными оказались многие вирусы, практически все, которые до сих пор изучались. Экспериментальные системы показали, что противовирусный спектр дсРНК-Ларифана очень широкий (вирус клещевого энцефалита, энцефаломиокардита, энцефаломиелита лошадей, *Sindbis*, *Semiliki*, *rabies* и др. вирусы). Клинический опыт до сих пор показал выраженную противовирусную активность главным образом при герпес и папилломах, а также при инфекциях вызванных респираторными вирусами, в том числе гриппа.

ДсРНК-Ларифан применяется в онкологии. В экспериментальных моделях опухолей полученные данные показали замедление роста первичных опухолей под влиянием дсРНК-Ларифана, и особенно на метастазирование злокачественных опухолей. В онкологической клинике наблюдали убедительный терапевтический эффект при базалиомах, получены хорошие результаты при метастатических плевритах и перитонитах. Ларифан особенно перспективный для иммунотерапии при злокачественных новообразованиях, так как одновременно он является противоопухолевым средством и иммуномодулятором. ДсРНК-Ларифан активизирует первичный иммуногенез, который угнетен при онкопатологии. ДсРНК-Ларифан прямым воздействием активизирует Т-клетки, НК клетки, дает адьювантный эффект, а также активирует специфические нуклеарные энзимные системы. Имеются указания, что происходит регуляция экспрессии некоторых генов, которые имеют значение в реализации противоопухолевого иммунитета. Одновременно дсРНК-Ларифан влияет и на эффекторные клетки, усиливая НЛА экспрессию и активируя CD8⁺ лимфоциты, таким образом увеличивая клеточные потенции иммунореактивности.

2.5.2. Биофармацевтический обзор

Аэрозоль „Larifan Spray 0,02%” - лекарственная форма дсРНК-Ларифана для локального противовирусного действия в полость рта и во верхних дыхательных путях. После применения Ларифана в нос присутствие индуцированного интерферона в организме человека находят уже через 2 часа. О проникновении самого активного вещества с полости рта в плазму крови сведений нет в связи с тем, что дсРНК-Ларифан быстро расщепляется до олигонуклеотидов, которых нельзя отличить от естественных метаболитов организма.

2.5.3 Обзор клинической фармакологии

Фармакодинамика

Фармакотерапевтическая группа: противовирусный препарат, индуктор интерферона.

Ларифан – это двуспиральная РНК (дсРНК) природного происхождения, которую выделяют из клеток *Escherichia coli*, предварительно инфицированных бактериофагом. Ларифан имеет плеiotропную биологическую активность, в основном, способность индуцировать интерферон, вызывать противовирусный, иммуномодулирующий, противоопухолевый и антимутагенный эффекты.

Интерферониндуцирующая активность Ларифана доказана как в исследованиях на людях, так и в опытах на различных видах животных. Динамика образования и титры индуцированного интерферона зависят от способа введения препарата. В плазме крови человека интерферон находят спустя 10 часов после введения ректальных суппозиторий Ларифана, после п/к и в/м инъекций максимальные титры обнаружены через 6-10 часов, после применения в виде аэрозоля – уже через 2 часа. По ходу лечения больных рецидивирующим герпесом повышение титров альфа и гамма интерферонов отмечается после каждой инъекции. В смывах с конъюнктивы глаза человека, взятых через 4 часа после аппликации мази Ларифана, обнаружено выраженное повышение титра интерферона.

Противовирусное действие Ларифана в клинике обнаружено при инфекциях, вызванных вирусами *herpes* (кератиты, аденовирусные кератоконъюнктивиты, вирусные заболевания кожи и слизистых различной локализации), при пролиферативных процессах, вызванных вирусами папилломы (бородавки, папилломы), при вирусных инфекциях дыхательных путей (грипп и другие респираторные инфекции, риниты). В случаях рецидивирующих герпетических инфекций достигается уменьшение числа рецидивов и длительные ремиссии.

Ларифан имеет противоопухолевую активность и обладает свойствами иммуномодулятора. У онкологических больных Ларифан оказывает положительное влияние на количественные параметры клеточного иммунитета, в особенности на эффекторное звено. Иммуномодулирующее действие выявляется при локальном и системном применении. При локальном применении Ларифан вызывает местный лимфоцитоз и повышение количества НК клеток. Гистологические исследования новообразований после наружных аппликаций дсРНК у людей подтверждают периопухолевую, а также внутриопухолевую инфильтрацию лимфоцитов, плазматических клеток и гистиоцитов в комбинации с дистрофическими изменениями опухолевых клеток. Ларифан в инъекциях увеличивает общее количество лимфоцитов и отдельных их субпопуляций ($CD8^+$, $CD16^+$ и $CD38^+$), стимулирует цитотоксичность Т-лимфоцитов, активизирует макрофаги и стимулирует их фагоцитарную активность, повышает активность НК клеток, действует в качестве иммуноадьюванта.

Фармакокинетика

Рибонуклеиновые кислоты в организме подвергаются воздействию рибонуклеаз, которые в природе широко распространены и легко расщепляют односпиральную РНК, и только в небольшой мере воздействуют на дсРНК. Однако специфически дсРНК расщепляет только рибонуклеаза III, которая присуща приматам, но её не находят в организме низших животных. Поэтому судьба дсРНК в организме животных и человека существенно отличается, и нет основания проводить изучение фармакокинетики ларифана на животных. В организме человека имеющаяся РН-аза III за короткое время расщепляет дсРНК до олигонуклеотидов, которые не отличаются от естественных метаболитов организма. Установлено, что неэкранизованная, свободная молекула дсРНК после контакта с сывороткой человека в течение первых часов расщепляется на низкомолекулярные фрагменты и теряет интерферониндуцирующую активность. Низкомолекулярным фрагментам нет характерной для дсРНК молекулы биологической активности и их невозможно отличить от естественных метаболитов организма.

2.5.4. Обзор эффективности

Клинические наблюдения, полученные в результате применения аэрозоля „Larifan Spray 0,02%” в

клинике Оториноларингологии Клинической университетской больницы им. П. Страдыня и в

кабинете частной медицинской практики сертифицированного доктората ото-рино-ларинголога

Исследование терапевтической эффективности аэрозоля «LARIFAN SPRAY 0,02%» проведено у больных с воспалительными процессами верхних дыхательных путей.

Опыт применения Ларифана в кабинете ОРЛ сертифицированного доктората накоплен в течение 12 лет

Характеристика больных получивших Ларифан:

Количество больных	325
Возраст	от 6 до 76 лет
Мужчины	196
Женщины	106
Дети до 12 лет	23

Перечень диагнозов:

Диагноз	Количество больных
Предвестники заболевания (продрома) и начальная фаза респираторных инфекций	92
Ларингиты	49
Трахеобронхиты	38
Ринофарингиты	34
Гаймориты	45
Этmoidиты	21
Певческие узелки (noduli plicae vocalis)	28
Состояние после экстирпации папиллом	18

0,02% раствор Ларифана, что получают растворяя активное вещество согласно инструкции, пациенты по указанию врача обычно впрыскивают аэрозоль в полость рта, в горло, в носовые ходы самостоятельно. В ситуациях, когда необходимо более точное и контролируемое применение, введение проводит врач при помощи соответствующих инструментов. В целях инстилляций Ларифана на голосовые связки целесообразно повысить концентрацию препарата растворением лиофилизата в меньшем объеме NaCl.

1. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АЭРОЗОЛЯ ЛАРИФАНА ПРИ ПЕРВЫХ СИМПТОМАХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ ИЛИ В ПРОДРОМЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ.

В продроме респираторных инфекций одно/двухдневное применение препарата 1 – 2 раза в день останавливает процесс и заболевание не наступает.

Применение аэрозоля при первых симптомах заболевания – заложенный нос, насморк, повышение температуры тела, кашель, осиплый голос, прекращает дальнейшее развитие процесса и больной быстро выздоравливает. Вспрыскивание проводят 3 – 4 раза в день в течение 2 – 3 дней.

2. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АЭРОЗОЛЯ ЛАРИФАНА ПРИ ЛАРИНГИТАХ.

В кабинете ОРЛ сертифицированного доктората больным впрыскивает аэрозоль в гортань и носовые ходы 4 – 5 раз в день.

С целью повышения эффективности лечения аэрозольный раствор инстиллирует ларингеальным шприцом в гортань по 0,5 до 1 мл несколько раз в день. В течение 3-х дней осиплость, что часто является основным симптомом, исчезает и больной выздоравливает.

Предварительные клинические наблюдения в клинике Оториноларингологии при Клинической больнице им. П. Страдыня показывает, что при повторных курсах аэрозоля Ларифан уменьшается рецидивы воспаления горла. Для достижения клинических результатов необходимо как минимум 3 курса (3 оригинала).

3. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АЭРОЗОЛЯ ЛАРИФАНА ПРИ ГАЙМОРИТАХ И ЭТМОЙДИТАХ

Сначала производит вакуумное отсасывание придаточных пазух носа и потом после полоскания антибиотиками вливает раствор Ларифана по 1 – 2 мл. при помощи шприца с специально изогнутой иглой в обе носовые ходы.

Наблюдается терапевтический эффект и сокращается период лечения по сравнению с таковым, какой обычно требуется при использовании традиционных методов.

4. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АЭРОЗОЛЯ ЛАРИФАНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С «ПЕВЧЕСКИМИ УЗЕЛКАМИ» (NODULI PLICAE VOCALIS)

Особым контингентом пациентов являются певцы и актеры. Часто встречающиеся охриплость и «певческие узлы» хорошо поддаются лечению Ларифаном.

С целью инстилирования препарата на голосовые связки жидкость (в концентрации около 0,05%) вводит при помощи эндоларингеального шприца в объеме 0,5 до 1 мл. Во время процедуры пациент фонировать на звуки а, э, и, у, чтобы закрылись голосовые связки. Наступает быстрый эффект лечения (через 2 – 3 процедуры)

5. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АЭРОЗОЛЯ ЛАРИФАНА ПАЦИЕНТАМ ПОСЛЕ ЭКСТИРПАЦИИ ПАПИЛЛОМ

Пациентам, которым ранее была проведена экстирпация папиллом на голосовые связки, рекомендуется периодическая инстиляция жидкости Ларифана в целях подавления инфекции вирусом папилломы и предотвращения, таким образом, рецидивов.

С равным успехом можно использовать также инъекционную жидкость Ларифана соответственно разводя содержимое флакона до 0,02 – 0,05% концентрации .

Выводы :

По совокупности полученных клинических наблюдений специалистами ОРЛ сделан вывод, что:

Ларифан проявляет терапевтический эффект при инфекциях и воспалительных процессах вирусной, а также бактериальной этиологии в системе органов ухо горло носа.

Рекомендовано применение аэрозоля „Larifan Spray 0,02%” в клинике ото-рино-ларингологии

2.5.5. Обзор безопасности

Для оценки препарата использованы литературные данные, полученные из медицинских научных журналов.

В найденных публикациях о применении ларифана и ларифан-содержащих продуктов приведены данные положительных клинических результатов, но не обнаружено ни одного указания на нежелательные побочные эффекты.

Проведя поиск в базах данных *Medline* и *Toxnet* по ключевым словам *Larifan* или *Acidum ribonucleinicum duplicatum*, не в одной из них не найдено указаний на специфические исследования по безопасности или на выявление вызванных ими нежелательных побочных эффектов.

Не существует решений контролирующих институций на остановку регистрации аэрозоля Ларифана или запрета на распространение по поводу безопасности. Передозировка мази практически невозможна. До сих пор сообщений о случаях передозировки не поступало.

Данные полученные в преклинических стандартных исследованиях активного вещества о фармакологической безопасности, токсичности повторных доз, генотоксичности, канцерогенности и токсическом влиянии на репродуктивность не указывают на особый риск для человека. ДсРНК существенно не влияет на витальные физиологические функции - кровяное давление, дыхание, функцию печени и почек. Изучение токсичности повторных доз не выявило специфической токсичности для систем органов.

В исследовании фармакологических и токсикологических свойств ларифана участвовали ведущие институты в этой отрасли того времени бывшей СССР, и эта разработка была включена в темы Госплана.. Таким образом, ларифан является фармакологически, токсикологически и клинически хорошо изученным препаратом.

Результаты клинических исследований аэрозоля „Larifan Spray 0,02%” подтверждают хорошую переносимость и безвредность для человека. Нежелательные побочные эффекты не обнаружены.

2.5.6. Сравнительная оценка выгоды и риска

Активное вещество предлагаемого для регистрации препарата является двуспиральная рибонуклеиновая кислота (дсРНК).

Препарат в лекарственной форме применяется в качестве противовирусного средства и для профилактики вирусных инфекций. Оказывает иммунномодулирующее действие..

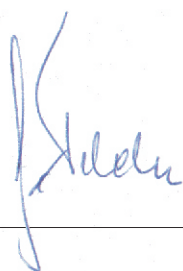
За период после регистрации препарата не было сообщений о нежелательных побочных реакциях, таких нет и в мировой научной литературе.

В литературе найдены публикации о иммуностимулирующем и противовирусном действии Ларифана в клинике, в то же время нет публикаций об отсутствии эффективности или об непереносимости лекарственной формы.

Вывод

Соотношение выгоды и риска для аэрозоля „Larifan Spray 0,02%” производства ООО „Ларифан” сохраняется положительным, и препарат можно рекомендовать для дальнейшего клинического применения в соответствии с утвержденной инструкцией.

Автор дсРНК Ларифан
доктор медицинских наук
ученый emeritus
председатель правления
ООО «Ларифан»



Гуна Фелдмане

21.11.2011

2.5.7. Отчёты об эффективности, литература

2.5.7.1. Отзывы специалистов – оториноларингологов

(материалы прилагаются)

1. ОТЧЁТ СЕРТИФИЦИРОВАННОГО ДОКТОРАТА
ОТОРИНОРАЛИНГОЛОГИИ

Докторат Ото-рино-ралингологии, Адажи, Латвия 2009.г.

2. ОТЗЫВ КЛИНИКИ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ

Клиническая университетская больница им. П. Страдыня, Рига 2009.г.

2.5.7.2. Список литературы по клинической активности:

1. В.Д.Мейкшане, Р.Р.Гарклава, Г.Я.Фелдмане. Эффект применения ларифана для лечения больных папилломой гортани. В сборнике «Изучение индуктора интерферона – двуспиральной РНК в различных биологических системах» Рига 1989, 149 – 151.

2.5.8. Сведения об авторе Клинического обзора

CURRICULUM VITAE

Name: GUNA FELDMANE

Date and place of birth: June 16, 1934, Riga, Latvia

Education:

1957 - MD, Riga Medical Institute;

1968 - PhD (microbiology) Institute of Experimental Medicine Latvian Academy of Sciences;

1992 - MD PhD (virology) August Kirchenstein Institute of Microbiology, Latvian Academy of Sciences.

Specialization:

1957 - specialization in virology, USSR AMS Institute of Viral Preparations;

2003 - UICC American Cancer Society University, Atlanta Training, Georgia USA;

2004 - UICC American Cancer Society University, Regional Training, Dublin, Ireland;

2006 - National Cancer Institute, Cancer Prevention and Control Course, Bethesda, USA;

2006 - National Cancer Institute, Molecular Prevention Course, Bethesda, Maryland USA;

Research experience:

1957 - 1960 cell cultures, poliomyelitis virus, poliomyelitis vaccination;

1960 - 1962 heterotransplantation of human tumors;

1962 - 1968 interferon, interferon induction, antitumoral activity of interferon in polioma infection;

1969 - 1979 interferon inducer – dsRNA Larifan; its antitumoral activity in different experimental tumor models;

1979 - 1985 human recombinant interferon, interferon mRNS;

1985 - at present interferon inducer – dsRNA Larifan as antiviral and antitumoral drug: its introduction in clinic;

2002- at present participation in the elaboration and further development of cancer immunotherapy method;

Positions held:

- 1957-1971 Junior researcher, August Kirchenstein Institute of Microbiology, Latvian Academy of Sciences;
- 1971-1974 Senior researcher, *ibid*;
- 1974-1993 Head of laboratory, *ibid*;
- 1993-2005 Head of laboratory, August Kirchenstein Institute of Microbiology and Virology
- 1997- at present Chairman of the Board of Larifan Ltd, promoter of Larifan Ltd;
- 2004 – at present Board Member of the Vitesan Ltd;
- 2005 – 2009 Leading researcher, August Kirchenstein Institute of Microbiology and Virology
- 2005 – elected to the National Emeritus scientist;

Participation in professional associations and commissions:

- Latvian Association of Scientists,
- Society of Latvian Biochemists,
- European Society Against Viral Diseases,
- International Society of Interferon Research,
- International Union Against Cancer (UICC)

Number of publications: 176

Knowledge of languages: Latvian, Russian, English - fluently.

Address: 5 Ratsupites str., Riga, LV-1067, Latvia

Phone: + 371 67427462
+ 371 29463923
Fax: + 371 67427462
E-mail: feldmane@inbox.lv

September 2011

