



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **89548**

(13) **U**

(51) МПК

**A61K 9/12** (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2013 13459</b>	(72) Винахідник(и): <b>Дроздова Анна Олександрівна (UA), Давтян Лена Левонівна (UA), Гладух Євгеній Володимирович (UA), Черняєв Святослав Володимирович (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>19.11.2013</b>	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.04.2014</b>	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.04.2014, Бюл.№ 8</b>	(73) Власник(и): <b>Дроздова Анна Олександрівна, пр. Героїв Сталінграда, 64/56, кв. 82, м. Київ, 04213 (UA), Давтян Лена Левонівна, вул. Автозаводська, 25-в, кв. 20, м. Київ, 04114 (UA)</b>
	(74) Представник: <b>Лерантович Еліна Томашівна, реєстр. №285</b>

## (54) ФАРМАЦЕВТИЧНА АЕРОЗОЛЬНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БАКТЕРІАЛЬНИХ ВАГІНОЗІВ

### (57) Реферат:

Фармацевтична аерозольна композиція для лікування бактеріальних вагінозів містить активні фармацевтичні компоненти, допоміжні компоненти, пропілент.

**UA 89548 U**



Корисна модель належить до галузі медицини та фармації, а саме стосується аерозольних препаратів, які використовуються для введення лікарських засобів, і може знайти застосування в гінекологічній практиці.

В останній час спостерігається збільшення гінекологічних захворювань, серед яких перше місце посідає бактеріальний вагіноз. Бактеріальний вагіноз являє собою дисбактеріоз піхви. Це досить поширене захворювання у жінок.

Мікрофлора піхви являє собою рухливу екосистему. У нормі основою мікрофлори піхви є лактобацили (*Lactobacillus* spp.), що грають захисну функцію. Лактобацили переробляють глікоген (епітеліальні клітини піхви жінок репродуктивного віку у великій кількості містять глікоген) в молочну кислоту, знижуючи кислотність піхви. Крім того, лактобацили утворюють перекис водню. Кисле середовище піхви і перекис водню пригнічують ріст умовно-патогенних мікробів (стафілококів, стрептококів, кишкової палички, анаеробних бактерій, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp), які в невеликій кількості виявляються в піхві переважної більшості жінок. Якщо частка лактобацил знижується, їх місце в екосистемі займають умовно-патогенні мікроби (в першу чергу *Gardnerella vaginalis*). Останні виділяють летючі аміни.

Таким чином при бактеріальному вагінозі частка лактобацил зменшується, а частка збудників бактеріального вагінозу збільшується.

Важливе місце для лікування інфекційно-запальних захворювань піхви займає місцева терапія, тобто основними лікарськими формами є мазі, креми, гелі, пасти для інтравагінального застосування. У цьому напрямку актуальним є створення засобів які спроможні бути оптимальними засобами лікування захворювання. Одним з таких варіантів є аерозольні композиції.

Існує лікувально-профілактичний засіб з антибактеріальною і сперміцидною дією (пат. UA № 89682, ОАО "Нижегородский Химико-Фармацевтический Завод" (Ru)). Засіб виконано у вигляді таблетки для інтравагінального введення, що містить хлоргексидин або його сіль і основу, яка як головну складову містить лактозу й інші фармацевтично прийнятні допоміжні речовини. До недоліків слід віднести те, що він не здатен зменшити збудників бактеріального вагінозу.

Відомий вагінальний засіб, виконаний у вигляді супозиторію, який містить принаймні ефективну кількість одного антимікробного агента місцевого застосування, вибраного з групи, що містить, зокрема, хлоргексидину глюконат і життєздатну колонію мікрокапсульованих молочнокислих бактерій (патент РФ № 2147431).

Однак відомо, що одночасне застосування антибактеріальних агентів і бактерій є небажаним, також відомо, що вміст хлоргексидину в кількості що входить в супозиторій збільшує ризик виникнення побічних ефектів.

Оптимальним лікуванням бактеріального вагінозу є метронідазол.

Відомий гель Метронідазол, 0,75 % (Флагіл, Метрогіл). Місцеве лікування добре переноситься, але гірше системного лікування знижує ризик ускладнень бактеріального вагінозу. Але препарат іноді погано переноситься (викликає нудоту).

Існує крем Кліндамицин. Місцеве лікування добре переноситься, але гірше системного лікування знижує ризик ускладнень бактеріального вагінозу.

Відома аерозольна фармацевтична композиція з ліпосомами для профілактики і лікування резорбції кісткової тканини різної етіології, спосіб її трансдермальною доставки та спосіб лікування (патент РФ № 2325165, А61К 31/ 663. Бюл. № 15, 2008).

Найближчим аналогом є композиція сперміцидної та антибактеріальної дії у формі крему (пат. UA № 70983, А61К 9/20, 25.06.2012, бюл. № 12), що містить метронідазол, пропіленгліколь, 8-оксихіноліну сульфат та як допоміжні речовини містить - камедь гуарову, камедь ксантанову, молочну кислоту, гліцерин, вазелінову олію, емульгатор № 1, воду очищену.

До недоліків найближчого аналога слід віднести, те що ця композиція не забезпечує високої ефективності при лікуванні бактеріального вагінозу у жінок.

На даний час найбільш широке застосування мають фармацевтичні аерозольні композиції, які застосовують для лікування різних захворювань для лікування ринітів, фарингітів, тонзилітів, ларингітів, гострих респіраторних захворювань і гострих респіраторних вірусних інфекцій верхніх дихальних шляхів. Це обумовлено можливістю швидкої доставки активного фармацевтичного компонента до ураженої ділянки та його швидку дію внаслідок ефективного проникнення. Таким чином, виключено можливість розкладу активного компонента при першому проходженні через печінку, при впливі кислоти і/або травних ферментів у шлунково-кишковому тракті. Зазначені переваги дозволили розглянути можливість використання аерозольних композицій для лікування захворювань і/або запальних процесів не тільки в галузі оториноларингології. Встановлено, що піна в аерозольних композиціях може забезпечувати концентрацію лікарської речовини дуже великий термін. Піна позбавлена ряду недоліків, що

властиві іншим лікарським формам. Вона забезпечує економічне дозування, краще контактує зі слизовою оболонкою, надає лікам пролонговану дію. Під впливом температури тіла піна збільшується в обсязі, заповнює всі вільні місця в піхві.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення композиції сперміцидної та антибактеріальної дії, у якій шляхом підбору компонентів аерозольної композиції досягалася б ефективна дія для лікування та профілактики захворювань, що передаються статевим шляхом.

Поставлена задача вирішується таким чином, що фармацевтична аерозольна композиція для лікування бактеріальних вагінозів, що заявляється, містить метронідазол, хінозол, молочну кислоту, гліцерин, цетостеариловий спирт, вазелінову олію, °C-20, пропілент та воду очищену при наступному співвідношенні компонентів мас. %:

метронідазол	0,3-0,7
хінозол	0,8-1,5
молочна кислота	0,08-0,20
ДМСО	3,0-4,0
гліцерин	6,0-10,0
ОС-20	1,0-2,0
цетостеариловий спирт	3,0-4,0
вазелінове масло	6,0-10,0
пропілент	3,0-6,0
вода очищена	решта.

Технічний результат, отриманий при здійсненні корисної моделі, виражається у виявленні високого рівня поліфакторної специфічної активності з одночасним зниженням і виключенням негативних побічних явищ.

Метронідазол (Ph Eur) - антибактеріальний препарат (антимікробна активність), який є похідним нітроімідазолу. За довгі роки присутності на вітчизняному ринку метронідазол завоював популярність у споживача завдяки своїй ефективності і оптимальному співвідношенню ціна/якість. Механізм дії обумовлений проникненням всередину мікроорганізму молекули препарату, вбудовуванням його нітрогрупи в дихальний ланцюг найпростіших та анаеробів, що порушує дихальні процеси і спричиняє загибель клітин. У деяких видів анаеробів пригнічує синтез ДНК і спричиняє її деградацію (розрив ниток), таким чином, надається виражена бактерицидна дія.

Згідно з проведеними мікробіологічними дослідженнями встановлена активність метронідазолу відносно до більшості анаеробів - як грамнегативних, так і грампозитивних: бактероїдів (*B. fragilis*), клостридій (включаючи *C. difficile*), *Fusobacterium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *P. niger*, *G. Vaginalis*. До метронідазолу чутливі найпростіші (*T. vaginalis*, *E. histolytica*, *G. lam-blia*, *L. intestinalis*, *E. coli*, *Leishmania* spp).

Хінозол (8-оксихіноліну сульфат) (ДФУ) - проявляє сперміцидну та антимікробну дію як органічна сполука гетероциклічного ряду, активний відносно грамнегативних бактерій та деяких грампозитивних, ефективний також відносно до грибів роду *Candida* та інш.

Молочна кислота (ДФУ) -  $\alpha$ -оксипропіонова одноосновна оксикарбонова кислота, яка характеризується високими дифузійними властивостями, помірною здатністю до підкислення, сильною антимікробною та сперміцидною дією, здатністю підтримувати кислу реакцію середовища піхви (pH 3,8-4,4), та стимулювати ріст лактобактерій, і створювати несприятливі умови існування кокової флори.

Гліцерин використовується в фармації як зм'якшувальний засіб або основа мазей.

Вазелінова олія використовується для створення пластичних, стійких форм.

ОС 2 у виробництві він може застосовуватися як поверхнево-активна речовина.

Цетостеариловий спирт застосовується як емульгатор, надає сильний вплив на консистенцію продукту.

Пропілент бурхливо скипає і утворює піну, завдяки йому лікарська форма виводитиметься з балона.

Результати клінічної перевірки підтверджують ефективність препарату і переваги над відомими препаратами того ж призначення.

Спосіб приготування. Необхідну кількість цетостеарилового спирту та ОС 20 вводять у вазелінову олію та готують сплав. Готовий сплав охолоджують до температури 40 °C. Метронідазол розчиняють у ДМСО, хінозол розчиняють у воді. Обидві частини об'єднують, ретельно перемішують, додаючи молочну кислоту та гліцерин. Все ретельно перемішують до одержання однорідної маси. Масу фасують по 25 г у флакони. У флакони додають пропілент.

Якісне та кількісне співвідношення діючих та допоміжних речовин, що є оптимальним, обґрунтованим на основі всебічних експериментальних досліджень.

Приклад 1. Вивчення мікробіологічної чистоти пінного аерозолю.

При проведенні випробувань використовували живильні середовища та тест-мікроорганізми відповідно до вимог ДФУ. З метою усунення антимікробної дії препарату був використаний метод мембранної фільтрації при визначенні загального числа аеробних мікроорганізмів. Використовували мембранні фільтри діаметром пор 0,45 мкм фірми MILLIPORE, виробництва Франція. Готували зразки проб випробовуваного препарату в розведенні 1:10 та 1:50. Фільтри поміщали на поверхню соєво-казеїнового агару. Інкубували в термостаті при температурі 30-35 °C упродовж 3-5 діб. Підраховували число колоній на фільтрі та порівнювали з позитивним контролем. В процесі експерименту встановлено, що зразок випробовуваного препарату в об'ємі 10 мл та 1 мл з розведення 1:10 не фільтрується. Також неможливо профільтрувати 10 мл зразка випробовуваного препарату з розведення 1:50, добре фільтрується 1 мл зразка з розведення 1:50. Результати випробування наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Схема випробування	Число КУО на одному фільтрі				
	B. subtilis ATCC 6633	S. aureus ATCC 6538	P.aeruginosa ATCC 9027	C albicans ATCC 10231	A.brasiliensis ATCC 16404
	СКА	СКА	СКА	СКА	СКА
Розведення 1:50					
Зразок препарату + м/о	69/65	63/59	46/48	55/59	55/56
Контроль позитивний (м/о)	66/68	54/57	43/44	60/64	60/57
Негативний контрольний дослід	Ріст відсутній				
Розведення 1:50					
Зразок препарату + м/о	82/79	56/52	46/49	55/59	58/59
Контроль позитивний (м/о)	84/91	51/55	48/52	64/64	63/67
Негативний контрольний дослід	Ріст відсутній				
Розведення 1:50					
Зразок препарату + м/о	74/75	60/59	41/45	56/58	64/55
Контроль позитивний (м/о)	76/78	59/64	48/42	63/64	53/53
Негативний контрольний дослід	Ріст відсутній				

Примітка: м/о - мікроорганізми.

Дані таблиці 1 свідчать, що антимікробна дія випробовуваного препарату відносно зазначених тест-штамів бактерій і грибів методом мембранної фільтрації показує, що ріст тест-мікроорганізмів в присутності та відсутності ЛЗ не відрізняється. Випробовувана методика може бути використана для визначення ТАМС.

Для нейтралізації антимікробної активності при визначенні загального числа дріжджових та плісневих грибів застосовували неспецифічний інактиватор натрію тіогліколят, який додавали до розчинника. Для цього 10 г середньої проби ЛЗ поміщали у стерильну мірну ємність, доводили об'єм до 100 мл стерильним фосфатним буферним розчином з натрію хлоридом і пептоном рН 7.0, який містив 0,5 % натрію тіогліколяту, підігрітим до 45 °C, перемішували (розведення 1:10). Результати дослідження наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Схема випробування	Середнє число КУО в 1 мл зразка	
	C albicans ATCC 10231	Aspergillus brasiliensis ATCC 16404
	CA	CA
Розведення 1:10		
Зразок препарату + м/о	57/63	49/46
Контроль позитивний (м/о)	64/66	54/53
Негативний контрольний дослід	Ріст відсутній	
Розведення 1:10		
Зразок препарату + м/о	46/49	31/26
Контроль позитивний (м/о)	56/61	23/28
Негативний контрольний дослід	Ріст відсутній	
Розведення 1:10		
Зразок препарату + м/о	46/49	68/71
Контроль позитивний (м/о)	55/51	62/64
Негативний контрольний дослід	Ріст відсутній	

Дані таблиці 2 свідчать, що антимікробна дія випробовуваного препарату відносно зазначених тест-штамів грибів усувається. Випробовувана методика може бути використана для визначення ТУМС в розведенні 1:10.

Критерієм прийнятності мікробіологічної чистоти готових нестерильних лікарських засобів стало: загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) складає  $10^2$  КУО/г, загальне число дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) -  $10^1$  КУО/г. *S. aureus* та *P. aeruginosa* відсутні в 1 г препарату (таблиця 3).

Таблиця 3

Показник	Серія
ТАМС КУО/г	<50
ТУМС КУО/г	<10
Відсутність <i>S. aureus</i> в 1 г	Відсутні
Відсутність <i>P. aeruginosa</i> в 1 г	Відсутні

Встановлено, що для усунення антимікробної активності препарату доцільним є використання методу мембранної фільтрації.

Приклад 2. Варіанти складів крему наведені у таблиці 4.

Крем за варіантами 2-4 оптимальний за фізико-хімічними показниками і має ефективну фармакологічну дію. Вони виконані з різним дозуванням діючої речовини.

Кількісний вміст компонентів допоміжних речовин за варіантами 1 і 5 не відповідає заявленим параметрам. Одержаний за цими варіантами склад має відхилення від технологічних і фармакологічних вимог.

Таблиця 4

Компоненти	Варіант № 1	Варіант № 2	Варіант № 3	Варіант № 4	Варіант № 5
	%	%	%	%	%
метронідазол	0,1	0,3	0,5	0,7	0,85
хінозол (8-оксихіноліна сульфат)	0,1	0,8	1,0	1,5	2,0
молочна кислота	0,06	0,08	0,12	0,2	0,5
гліцерин	3,0	6,0	8,0	10,0	12,0
ос-20	0,5	1,0	1,6	2,0	2,5
цетостеариловий спирт	2,5	3,0	3,4	4,0	4,5
вазелінова олія	5,0	6,0	8,0	10,0	12,0
пропілент	2,0	3,0	5,0	6,0	7,0
вода очищена	Решта	Решта	Решта	Решта	Решта

Приклад 3. Біологічні дослідження пінного аерозолю.

Токсикологічна характеристика лікарських засобів (ЛЗ) вивчена в "гострому" дослідженні на теплокровних тваринах: білих щурах лінії "Вістер", безпородних білих мишах, морських свинках та кролях породи "Шиншила".

Дослідження були проведені за загальноприйнятими методиками (токсикологічними, біохімічними, статистичними). Для встановлення токсикологічної характеристики опрацьованого ЛЗ проводили визначення ступеня небезпеки ЛЗ при його надходженні до організму як через шлунково-кишковий тракт (одноразовий та багаторазовий прийом), так і через шкірні покриви. Визначали подразнюючу дію ЛЗ при нанесенні на шкіру (одноразово і багаторазово) та при контакті зі слизовою оболонкою очей. Також вивчали наявність/відсутність сенсibiliзуючої дії опрацьованих ЛЗ.

Були відібрані здорові тварини: по 6 щурів (самці та самиці) вагою 150-180 г та по 10 мишей вагою 20-25 г аерозоль у нативному вигляді вводили тваринам у шлунково-кишковий тракт за допомогою металевого зонда. Дози введення складали 1000 мг/кг; 3000 мг/кг та 5000 мг/кг.

Спостереження за станом тварин проводили щоденно впродовж 14 діб. Критерієм ефекту були час прояву та ступінь виразності симптомів інтоксикації, наявність/відсутність летальних випадків. протягом усього періоду спостереження у тварин після одноразового отримання ЛЗ у вищезазначеному вигляді і дозах не було відмічено будь-яких клінічних симптомів інтоксикації. Зовнішній вигляд, поведінка тварин, споживання ними їжі та води не відрізнялись від таких у тварин контрольної групи.

При проведенні досліджень встановлено, що середньолетальна доза (ЛД<sub>50</sub>) опрацьованого ЛЗ при одноразовому надходженні до шлунково-кишкового тракту теплокровних тварин - білих щурів та мишей становила >5000 мг/кг. Тобто, ЛЗ при надходженні до шлунка лабораторних тварин за показником "середньолетальна доза при надходженні до шлунка" належить до малонебезпечних сполук (таблиця 5).

Таблиця 5

Вид тварин	Доза, мг/кг	аерозоль		
		Кількість тварин у групі		
		До введення	Після введення	Летальність
Щурі-самці	1000,0	6	6	0
	3000,0	6	6	0
	5000,0	6	6	0
Щурі-самиці	1000,0	6	6	0
	3000,0	6	6	0
	5000,0	6	6	0
Миші-самці	1000,0	10	10	0
	3000,0	10	10	0
	5000,0	10	10	0

При багаторазовому пероральному введенні ЛЗ щурам-самцям (по 8 тварин в групі) вводили аерозоль в дозі 1/10 від ЛД<sub>50</sub> протягом 14 діб. Після закінчення експерименту проводили дослідження біохімічних показників. За інтегральні показники брали: термін розвитку проявів інтоксикації, її перебіг, поведінку тварин, динаміку маси тіла, масові коефіцієнти внутрішніх органів і як кінцевий результат - летальність.

Встановлено, що тривале, протягом 14 діб, надходження аерозолю у дозі 1/10 ЛД<sub>50</sub> (500 мг/кг) щоденно до шлунка щурів не викликало будь-яких проявів інтоксикації у піддослідних тварин і не призвело до летальності. Симптоми інтоксикації були відсутні.

Дослідні тварини за зовнішнім виглядом, своєю поведінкою і реакцією орієнтації у просторі не відрізнялись від контрольних (таблиця 6).

Таблиця 6

Тварини	Реакція орієнтації (кількість квадратів)	Норковий рефлекс (зазирання у хв)
Контроль	8,10±1,3	2,2±0,5
Дослід	7,60±1,5	2,1±0,3

За даних умов досліджень приріст маси тіла піддослідних тварин значно (на 2,8 %) не відрізнявся від контрольних (таблиця 7).

Таблица 7

Тварини	Початкова маса, г	Період спостереження		Приріст маси відносно початкової, %
		7 діб	14 діб	
Контроль	230,3±10,5	270,3±15,1	287,3±6,1	24,8
Дослід	233,7±12,6	268,8±14,9	285,2±6,5	22,0

5 При 14-добовому пероральному введенні аерозолю (доза - 1/10 ЛД<sub>50</sub>=500 мг/кг) відмічено несуттєві зміни морфологічного стану периферійної крові піддослідних тварин - незначне підвищення кількості лімфоцитів (на 3 %) та еозинофілів (на 25 %). Виявлені зміни - невірогідні (таблиця 8).

Таблица 8

Назва показників	Контроль	Дослід
Гемоглобін, ммоль/л	11,5±0,10	11,6±0,60
Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	9,8±0,54	9,4±0,40
Лейкоцити 10 <sup>9</sup> /л	32,9±3,9	31,1±2,70
Сегментоядерні нейтрофіли	18,2±1,30	18,3±0,80
Лімфоцити	77,7±2,80	80,3±1,8
Моноцити	9,5±1,20	9,7±1,1
Еозинофіли	1,2±0,02	1,5±0,02

10 Також не відмічалася змін функціонального стану нирок (табл. 9).

Таблица 9

Тварини	Діурез, мл	Питома густина сечі	pH сечі
Контроль	3,6±0,7	1,035±0,002	6,3±0,8
Дослід	3,9±0,6	1,030±0,005	6,7±0,5

Після закінчення експерименту визначали абсолютну масу внутрішніх органів та їх відносні коефіцієнти у піддослідних тварин (табл. 10).

Таблица 10

Назва органа	Маса внутрішніх органів, г		Відносні коефіцієнти, г/кг	
	Контроль	Дослід	Контроль	Дослід
Печінка	9,90±0,02	9,60±0,62	47,14±0,70	47,51±1,12
Легені	1,50±0,04	1,44±0,02	7,14±0,20	6,86±0,27
Селезінка	1,10±0,10	1,12±0,10	5,23±0,73	5,33±0,16
Серце	0,82±0,13	0,88±0,11	3,90±0,10	4,19±0,11
Мозок	1,61±0,05	1,65±0,21	7,67±0,53	7,86±0,25
Гонади	3,20±0,14	2,98±0,20	15,23±0,50	14,19±0,50
Наднирки	0,03±0,003	0,03±0,004	0,14±0,01	0,14±0,01
Нирки	1,65±0,12	1,68±0,11	7,86±0,40	8,00±0,30
Тимус	0,33±0,12	0,32±0,13	1,57±0,10	1,52±0,11

15 Аналіз отриманих даних, що наведені в табл. 11, свідчить про відсутність вірогідних змін абсолютної маси внутрішніх органів та їх відносних коефіцієнтів у піддослідних тварин при пероральному введенні аерозолю протягом 14 діб.

20 Визначення ступеня небезпеки ЛЗ при одноразовому нанесенні на шкірні покриви проводили на двох видах тварин - 8 щурах вагою 200-220 г та 3 кролях вагою 2,0-2,5 кг. Препарат у нативному вигляді в кількості 4000 мг/кг та аерозоль у нативному вигляді в кількості 2500 мг/кг наносили на спеціально оброблені, вистрижені від шерсті ділянки шкіри тварин: щурам - розміром 2 × 2 см, кролям - 4 × 6 см. Експозиція складала 4 год. Критерієм ефекту були: час прояву та ступінь виразності симптомів інтоксикації, наявність/відсутність летальних випадків.

25



У результаті спостереження не виявлено візуальних змін у поведінці тварин, споживанні ними їжі та води, ознак подразнення шкірних покривів не відмічено. Загибель тварин не зареєстровано. Таким чином, ЛД<sub>50</sub> аерозолі при одноразовому нанесенні на шкіру встановлено на рівні > 4000,0 мг/кг.

5 Дослідження подразнюючих властивостей ЛЗ при одноразовому нанесенні на шкіру проводились на двох видах тварин: 10 білих щурах вагою 200-220 г та 5 кролях вагою 2,0-2,5 кг. Тваринам на спеціально оброблені, вистрижені від шерсті ділянки шкіри розміром: 4 см × 6 см кролям та 2 см × 2 см щурам наносили препарат з розрахунку 20 мг/см<sup>2</sup>.

10 Критерієм подразнюючого ефекту була наявність візуальних змін шкіри: поява еритеми, набряку, утворення корки, тріщин, виразок та інших ознак ушкоджень шкіри.

У результаті досліду одноразове нанесення на шкіру білих щурів та кролів аерозолі у нативному вигляді не викликало проявів будь-яких симптомів подразнення.

15 Визначення наявності сенсibilізуючої дії ЛЗ проводили згідно з рекомендаціями акад. Стефанова. У дослідах було використано по 16 морських свинок (8 - контрольні тварини, 8 - піддослідні) масою 300-350 г. Цей вид тварин є найбільш чутливим тест-об'єктом для вивчення алергізуючої і місцевопоздражуючої дії ЛЗ. Тваринам внутрішньошкірно в зовнішню поверхню вуха туберкуліновим шприцом одноразово вводили 200 мкг ЛЗ у вигляді розчину у фізіологічному розчині (контроль - 200 мкл фізіологічного розчину).

20 Через 10 діб піддослідним тваринам на вистрижені ділянки шкіри розміром 2,5 см × 2,5 см наносили аерозоль у вигляді 10 % розчину на фізіологічному розчині (контрольним тваринам - фізіологічний розчин) один раз на день протягом 7 діб. Після цього проводили тестування ЛЗ у нативному вигляді на 10 та 20 добу шляхом втирання на чисті ділянки шкіри піддослідних та контрольних тварин. Спостереження за тваринами проводили на 1-у, 6-у та 24-у год. Реакцію шкіри оцінювали візуально за 5-бальною уніфікованою шкалою. Остаточний висновок робили за результатами специфічних алергодіагностичних методів, реакції специфічного лізису лейкоцитів (РСЛЛ) та реакції дегрануляції тучних клітин за Шварцем (РДТК).

25 Проведені класичним методом дослідження по виявленню сенсibilізуючої дії ЛЗ з тестуванням на 10 та 20 добу показали, що у всіх тварин реакція шкіри була негативною (шкіра тварин була чистою, звичайного кольору, без подразнення, виразок, набряку).

30 Щоб підтвердити отримані результати, було проведено додаткові алергодіагностичні дослідження: РСЛЛ та РДТК. Отримані результати наведені в таблиці 11.

Таблиця 11

№ п/п	РСЛЛ, %						РДТК, %					
	Крем		Гель		Аерозоль		Крем		Гель		Аерозоль	
	К	Д	К	Д	К	Д	К	Д	К	Д	К	Д
1	2,0	0,8	0	0	1,75	0	7,0	7,0	6,0	6,0	4	0
2	0	0	2,8	0,9		3,45	7,0	7,0	7,0	7,0	0	8
3	0	0	2,4	1,6	6,9	1,59	3,0	7,0	3,0	7,0	8	0
4	2,0	1,4	0	0	2,35	5,0	0	9,0	0	9,0	4	4
5	0	0	0	0	2,5	4,12	0	3,0	0	3,0	4	12
6	0	0	0	0	0	3,45	7,0	7,0	7,0	7,0	0	8
7	2,0	1,8	2,5	1,6	0	3,2	7,0	7,0	6,0	6,0	0	8
8	0	0	0	0	3,3	2,27	7,0	3,0	7,0	3,0	8	4
M±m	0,76± 0,11	0,50± 0,21	0,91± 0,31	0,51± 0,14	3,35± 1,08	2,89±0,45	1,75± 0,34	6,25± 0,52	4,50± 0,46	6,00± 0,48	3,5± 0,53	5,5± 1,04

Примітка: К - контроль; Д - дослід.

35 Отримані результати дозволяють зробити висновок, що ЛЗ (аерозоль) не проявляють резорбтивно-токсичної дії і при епікутанному надходженні в організм відносяться до малонебезпечних речовин (4 клас небезпеки згідно з ГОСТ 12.1.007-76 та літературних джерел) та в дослідях на морських свинках не проявляють сенсibilізуючих властивостей.

40 Таким чином, результати проведених токсикологічних досліджень дозволяють констатувати, що опрацьовані ЛЗ (аерозоль) не містять токсичних речовин, недозволених до використання у фармацевтичній промисловості та відповідають гігієнічним вимогам згідно ГОСТ 12.1.007-76.

Встановлені параметри дають змогу сертифікувати цю лікарську форму і організувати виробничий процес щодо її приготування.

Таким чином, запропонований засіб має ефективну антибактеріальну дію і спроможний використовуватися для лікування та профілактики захворювань, що передаються статевим шляхом.

5

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Фармацевтична аерозольна композиція для лікування бактеріальних вагінозів, яка характеризується тим, що вона містить активні фармацевтичні компоненти, допоміжні компоненти та пропілент.
- 10 2. Фармацевтична аерозольна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що активні фармацевтичні компоненти включають метронідазол, хінозол, молочну кислоту.
3. Фармацевтична аерозольна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що як допоміжні компоненти використовують воду, ДМСО, цетостеариловий спирт, гліцерин, вазелінове масло.
4. Фармацевтична аерозольна композиція за кожним із пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що
- 15 включає компоненти в наступному співвідношенні, мас. %:
 

метронідазол	0,3-0,7
хінозол	0,8-1,5
молочна кислота	0,08-0,20
ДМСО	3,0-4,0
гліцерин	6,0-10,0
ОС-20	1,0-2,0
цетостеариловий спирт	3,0-4,0
вазелінове масло	6,0-10,0
пропілент	3,0-6,0
вода очищена	решта.
5. Фармацевтична аерозольна композиція по будь-якому із пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що вона упакована в щільно закритому контейнері, що забезпечує мікробіологічну стабільність композиції.

---

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601