



УКРАЇНА

(19) UA (11) 33021 (13) U

(51) МПК (2006)

A61K 9/02

A61K 36/00

A61K 31/185

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) ПРОТИГРИБКОВИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ У ФОРМІ ВАГІНАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ "ТЕРБЕНІОЛ"

1

2

(21) u200800980

(22) 28.01.2008

(46) 10.06.2008, Бюл.№ 11, 2008 р.

(72) ГЛАДУХ ЄВГЕНІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ, UA,  
ПОВЕТКІН СЕРПІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ, UA, ХАНІН  
ВАДИМ АНДРІЙОВИЧ, UA, ГРУБНИК ІГОР МИ-  
ХАЙЛОВИЧ, UA(73) ЧЕРНЯЄВ СВЯТОСЛАВ ВОЛОДИМИРОВИЧ,  
UA, ГЛАДУХ ЄВГЕНІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ, UA,  
ПОВЕТКІН СЕРПІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ, UA, ХАНІН  
ВАДИМ АНДРІЙОВИЧ, UA, ГРУБНИК ІГОР МИ-  
ХАЙЛОВИЧ, UA(57) Протигрибковий лікарський засіб у формі вагі-  
нальних супозиторіїв, що містить у складі діючих  
речовин бензалконію хлорид, а у складі основи -поліетиленоксид-400 та поліетиленоксид-1500,  
який **відрізняється** тим, що додатково містить як  
діючі речовини тербінафіну гідрохлорид та німесу-  
лід, твін-80 при наступному співвідношенні компо-  
нентів, мас. %:

тербінафіну гідрохло- рид	0,09-0,011
бензалконію хлорид	0,013-0,017
німесулід	0,09-0,11
твін-80	0,02-0,04
поліетиленоксид-400 та поліетиленоксид- 1500 (у співвідношен- ні 5:95)	до 3,0.

Корисна модель стосується фармації та меди-  
цини, а саме, гінекології та дерматовенерології і  
може використовуватися у виробництві і застосу-  
ванні твердих лікарських форм при лікуванні кан-  
дидозних вульвовагінітів у жінок.

Актуальність проблеми кандидозних вульвова-  
гінітів обумовлена зростанням частоти реєстрації  
захворювання, значними ускладненнями, відсутні-  
стю ефективних методів терапії. Арсенал лікарсь-  
ких засобів для місцевої терапії, особливо вітчиз-  
няного виробництва, вкрай обмежений. Розробка  
нових ефективних місцевих засобів лікування гри-  
бкових уражень геніталій є до теперішнього часу  
важливою задачею фармації і медицини.

Відомий засіб для місцевого застосування "Ва-  
гінальний супозиторій" [Патент України 51679, кл.  
A61K 9/02, від 15.12.2002], який містить лимонну  
кислоту і як основу - суміш поліетиленгліколів з  
різною молекулярною масою.

Спільними суттєвими ознаками аналогу та ко-  
рисної моделі, що пропонується, є наявність у  
складі речовини, що нормалізує біоценоз у піхві, та  
основи.

Водорозчинна поліетиленгліколева основа  
внаслідок створення концентрованих розчинів з  
високим осмотичним тиском викликає при засто-  
суванні відчуття печіння, дискомфорту.

Існують супозиторії з метронідазолом [«Лекар-  
ственные препараты Украины» Харьков: Изд-во  
НФАУ, Золотые страницы, 2005.-с.238].

Найбільш близьким до запропонованої корисної  
моделі за складом і дією є засіб у вигляді супози-  
торія, який містить декамтоксин та гідрофільну  
желатино-гліцеринову основу [Патент України  
№21025, кл. A61K9/02, A61K31/14, від 15.01.1998].

У прототипу і корисної моделі, що заявляється,  
спільною суттєвою ознакою є наявність в їх  
складі антисептичної речовини та основи.

Але цей засіб не забезпечує належної терапе-  
втичної дії внаслідок швидкого метаболізму рече-  
вини в організмі. Декамтоксин відноситься до  
солей четвертинних амонійних сполук і не прояв-  
ляє протигрибкової активності. Можливі прояви  
алергізації, висипки, відчуття печучості. Желатино-  
гліцеринова основа є нестабільною, нестійкою при  
технологічній переробці та швидко піддається кон-  
тамінації. Застосовують таку основу в останній  
здебільше для ветеринарних засобів.

В основу корисної моделі поставлено задачу  
створення нового протигрибкового лікарського  
засобу у формі вагінальних супозиторіїв «Тербені-  
ол» шляхом використання в одній лікарській формі  
декілька активних діючих речовин та допоміжні

(13) U

(11) 33021

(19) UA

речовини, що підвищить ефективність засобу та забезпечить комфортність його застосування.

Поставлена задача вирішується тим, що у супозиторії, що містить у складі діючих речовин бензалконію хлорид, а у складі основи поліетиленоксид 400 та поліетиленоксид 1500, що додатково вводять як діючі речовини тербінафіну гідрохлорид, та додатково вводять німесулід, твін-80 при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

тербінафіну гідрохлориду	0,09-0,011
бензалконію хлориду	0,013-0,017
німесуліду	0,09-0,11
твін-80	0,02-0,04

поліетиленоксид-400 та поліетиленоксид-1500 (у співвідношенні 5:95) до 3,0

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляються, технічним результатом полягає у наступному.

Додатково введений до складу супозиторіїв тербінафіну гідрохлорид дозволяє значно підвищити протигрибкову, протимікробну та противірусну дію засобу, і, внаслідок цього, ще й протизапальну активність. Тербінафіну гідрохлорид відноситься до класу препаратів протигрибкової дії для перорального та місцевого застосування.

Німесулід широко використовують як протизапальний і знеболюючий засіб.

Твін-80 медичний емульгатор жиророзчинних вітамінів у виробництві лікарських засобів.

Кількісний вміст тербінафіну гідрохлориду у заявленому засобі визначений експериментальним шляхом, виходячи з вимог до специфічної активності засобу, технологічності його одержання та фізико-хімічних властивостей одержаної лікарської форми. Зменшення цього вмісту тербінафіну гідрохлориду від 0,09г на один супозиторій викликає зниження специфічної активності. Збільшення понад 0,11г на супозиторій недоцільне, тому що специфічна активність стабілізується, а витрати діючої речовини зростають. У оптимальному варіанті вміст тербінафіну гідрохлориду складає 0,10г на супозиторій, причому у цьому випадку кількісне відношення тербінафіну гідрохлориду до бензалконію хлориду дорівнює 10:1,5.

Аналогічним чином кількісний вміст у заявленому засобі іншої діючої речовини - бензалконію хлориду, був визначений експериментальним шляхом і склав 0,013-0,017г на один супозиторій. Заявлений інтервал значень вмісту даного компонента є необхідним і достатнім для одержання вираженої специфічної активності заявленого засобу. Зменшення бензалконію хлориду від 0,013г на супозиторій призводить до зниження рівня специфічної активності. При збільшенні вмісту понад 0,017г на супозиторій не спостерігається суттєве зростання специфічної активності засобу, проте виникає ризик одержання побічної дії.

Поліетиленоксидна супозиторна основа з вмістом поліетиленоксиду 400 (ПЕО 400) та поліетиленоксиду 1500 (ПЕО 1500) була підібрана експериментально. Завдяки оптимальному співвідношенню компонентів ця основа є найбільш доцільною, бо сприяє оптимальному вивільненню діючих речовин, є хімічно індиферентною по від-

ношенню до компонентів препарату та зручна в технологічному плані при приготуванні супозиторіїв.

Кількість ПЕО 400 та ПЕО 1500 була обрана на підставі досліджень, які ґрунтуються на розчиненні лікарського засобу. При збільшенні кількості ПЕО 400 і тим самим зменшенні ПЕО 1500 препарат не зберігає свою форму. При зменшенні кількості ПЕО 400 і збільшенні ПЕО 1500 спостерігається більш довше розчинення, ніж це передбачено ДФУ. Встановлено, що зразки супозиторіїв, виготовленні на основі з суміші ПЕО 400 та ПЕО 1500 (у співвідношенні 5:95) до 3,0г мають оптимальні технологічні, споживчі та фізико-хімічні властивості. Саме вибране співвідношення ПЕО 400 та ПЕО 1500 забезпечує максимальний ефект глибокого проникнення діючих речовин у тканини.

Заявлений засіб містить відомі компоненти, які використовують у фармацевтичній практиці, проте їх сполучення в одній лікарській формі у заданому співвідношенні є новим, не відомим з джерел інформації.

У цілому, склад супозиторію, що пропонується, надає цьому засобу значних протигрибкових та антибактеріальних властивостей, сприяє підвищенню протизапальної та ранозагоювальної дії. Композиційний склад супозиторію не проявляє подразнюючих і алергізуючих властивостей, забезпечує комфортність застосування, оптимальні реологічні властивості та стабільність засобу при застосуванні і зберіганні.

Супозиторії готують наступним чином.

Необхідну кількість ПЕО 400 та ПЕО 1500 завантажують в реактор. В рубашку подають гарячу воду і при перемішуванні підігрівають суміш 60°C. Процес ведуть до повного розплавлення ПЕО 1500. В реактор до основи вводять німесулід та перемішують до повного розчинення. В супозиторну масу при температурі 60°C вводять твін-80, тербінафіну гідрохлорид та бензалконію хлорид. Перемішують до отримання однорідної маси. Напівстиглу супозиторну масу (40-42°C) розливають до підготовлених супозиторних форм по 3г у чарунки з плівки полівінілхлоридної марки "ЕП-73С".

Протигрибкову активність супозиторіїв вивчали у досліді in vitro методом дифузії в агар, який базується на здатності активних речовин засобу, що вивчаються, дифундувати у агаровому середовищі, попередньо засіяному тест-культурою. У досліді були використані зразки грибів *C.albicans* ВКПГу 401/АТСС 885-653, *C.tropicalis* ВКПГу 547/У-1003, *C.parapsilosis* ВКПГу-488/10, *C.utilis* ЛІА-01, *Cr.neoformans* ВКПГу-881/ВКМу753, *A.niger* ВКПГf-156/7813, *A.fumigatus* ВКПГf-59/В-770.

Протигрибкову активність заявленого засобу вивчали у порівнянні з препаратами "Супозиторії з метрідазолом", та "Супозиторії з міконазолом". Рівень протигрибкової активності визначали за діаметром зони затримка росту культури навколо лунки з досліджуванним засобом. Результати дослідів наведені у таблиці. Дані таблиці свідчать про наявність вираженої протигрибкової активності заявленого засобу у відношенні широкого кола грибів.

Таблиця

№ п/п	Досліджувані зразки грибів	Зони затримки росту тест-штамів, мм		
		Супозиторії «Тер-беніол»	Супозиторії з метронідазолом	Супозиторії з міконазолом
1	<i>C. albicans</i> ВКПГу 401/АТСС 885-653	20,62±0,07	18,92±0,02	18,84±0,04
2	<i>C. tropicalis</i> ВКПГу 547/У-1003	19,65±0,16	16,20±0,02	15,44±0,04
3	<i>C. parapsilosis</i> ВКПГу-488/10	34,03±0,17	28,42±0,22	26,04±0,08
4	<i>C. utilis</i> ЛИА-01	29,25±0,08	22,18±0,14	23,14±0,16
5	<i>Cr. neoformans</i> ВКПГу-881/ВКМу753	36,88±0,30	30,62±0,08	28,90±0,14
6	<i>A. niger</i> ВКПГf 156/7813	33,53±0,30	25,46±0,06	24,16±0,12
7	<i>A. fumigatus</i> ВКПГf-59/В-770	31,47±0,90	25,16±0,10	24,88±0,08