



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 53766

(13) C2

(51) 7 A61K9/02, 31/166

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) СКЛАД СУПОЗИТОРІЯ АНТИХЛАМІДІЙНОЇ ДІЇ

1

2

(21) 2000063527

(22) 16 08 2000

(24) 17 02 2003

(46) 17 02 2003, Бюл. № 2, 2003 р.

(72) Петрух Любов Іванівна, Петрух Андрій Васильович, Михалик Оляна Іванівна, Даневич Олег Олександрович, Мартиновський Микола Григорович, Белоброва Валентина Антонівна, Бойчук Алла Володимирівна, Франчук Анатолій Юхимович

(73) ПЕТРУХ ЛЮБОВ ІВАНІВНА

(56) UA 24790, А, 06 08 1997,

UA 5482973, А, 09 01 1996,

Государственная фармакопея СССР, - М., 1968, с. 658-660

(57) Склад супозиторія антихламідійної дії, що містить флуорензид і основу, який відрізняється тим, що як основу містить твердий жир, причому масове співвідношення флуорензиду до твердого жиру складає (1 - 10) (8 - 42)

Винахід відноситься до галузі медицини, зокрема до фармакології, та може бути використаний при виробництві супозиторія антихламідійної дії і може застосовуватись в пнекології при лікуванні хламідійної інфекції

Захворювання, що викликані хламідійною інфекцією, за поширенням займають провідне місце, поступаючись лише респіраторним захворюванням. Урогенітальним хламідіозом уражено у середньому від 30 до 60% жінок і понад 50% чоловіків. Приблизно 50% новонароджених є інфікованими від матерів з хламідіозом.

Сказане свідчить про виняткову актуальність проблеми лікування хламідійної інфекції і гостро ставить проблему розробки найбільш ефективних ліків.

При зазначеній інфекції має місце відсутність стійкого імунітету, обмежений вибір лікувальних засобів, які представлені найчастіше антибіотиками тетрациклінового ряду і макролідами.

У 10 - 20% осіб, що лікувались зазначеними вище препаратами, не досягався необхідний клінічний та мікробіологічний ефект, виникали важкі ускладнення (дисбактеріоз, кандидоз, ураження шлунково-кишкового каналу, гепатит та ін.).

Відомий засіб антихламідійної дії - таривіт (синонім - офлоксацин) являє собою капсули по 200 мг для перорального введення в піхву по 1 капсулі протягом 10 днів.

Але відомий засіб має відносно низьку ефективність, що підтверджується тим, що через місяць лікування тільки у 38 % хворих не виявилось хламідії.

Найближчим до об'єкту, що заявляється, є супозиторії, що складаються з флуорензиду та поліетиленгліколю як основи. Поліетиленгліколь є гідрофільною основою, в якій флуорензид не розчиняється, внаслідок чого він знаходиться в основі у вигляді кристалів, що і визначає його недостатнє проникнення в слизову піхву, а отже і недостатню ефективність лікувальної дії (Державна фармакопея СРСР, X видання, М., Медицина, 1968).

Склад-прототип передбачає тривалість лікування піхвовими супозиторіями з флуорензидом не менше 21 дня, причому доза флуорензиду складає 0,2 - 0,3г на добу в залежності від тяжкості захворювання.

Використання відомого складу для лікування уретритів, ендоцервіцитів, ендекситів, ендометритів хламідійної етіології, дозволяє уникнути вживання метадоз антибіотиків, які широко використовують для комплексного лікування вказаних захворювань.

Задачею цього винаходу є вдосконалення складу супозиторія антихламідійної дії шляхом забезпечення можливості максимального проникнення активного його компоненту в слизову піхву, внаслідок чого підвищується ефективність її лікувальної (протиінфекційної) дії і значно скорочуються строки лікування.

Поставлена задача вирішується тим, що склад супозиторію антихламідійної дії, який містить флуорензид і основу, згідно з винаходом, як основу містить твердий жир, причому масове співвідношення флуорензиду до твердого жиру складає (1 -

(13) C2

(11) 53766

(19) UA

10) (8-42)

Авторами цього винаходу був знайдений склад компонентів супозиторіїв, що відповідає заданим властивостям. Виявилось, що флурензид повністю розчиняється в твердому жирі, що є сумішшю гліцеридів насичених жирних кислот (ВФС 42У-36-743-98), через поєднання особливостей їх хімічної природи.

Внаслідок поєднання вказаних компонентів утворюється супозиторій, що відрізняється однорідністю по всьому об'єму складу та біодоступністю.

Потрапляючи до піхви, супозиторій вказаного складу легко розплавляється при температурі тіла, рівномірним шаром покриває слизову і дуже активно проходить до неї.

Запропоноване авторами винаходу співвідношення компонентів супозиторіїв засновано на досягненні необхідної лікувальної ефективності в поєднанні з допустимим розміром супозиторія.

Для підтвердження досягаемого результату було обстежено 65 жінок з урогенітальним хламідіозом. Першу групу склали 30 хворих із вперше виявленим хламідійним інфектуванням, які отримували лікування супозиторіями складу-прототипом (0,1г флурензиду, основа - поліетиленгліколь).

Лікування проводилось по схемі: в перший тиждень призначають 3 супозиторія, що містять 0,1 флурензиду, протягом доби через кожні 8 годин. В наступні 14 днів застосовують по 1 супозиторію через кожні 12 годин. Тривалість лікування 21 день. Друга група хворих (35 хворих) отримувала вагінальні супозиторії по 0,1г з основою "Естерам Н-15" (твердий жир).

Таблиця 1

Показники результатів лікування

№№ п/п	Показники	I ГРУПА (n = 30) (абсолютна кількість)	I ГРУПА (n = 30) (%)	II ГРУПА (n = 35)(абсолютна кількість)	II ГРУПА (n = 35)(%)
1	Повна регенерація багатшарового плоского епітелію шийки матки	3	10	13	37,1
2	Периферична епідермізація патологічного процесу шийки матки	12	40	23	65,7
3	Необхідність діатермокоагуляції	15	50	7	20
4	Рецидив ерозії шийки матки (6 місяців)	4	13,3	-	-
5	Лабораторний ефект за методом імунно-ферментного аналізу	16	53,3	32	91,4

При огляді шийки матки (у хворих першої групи) на десяту добу після закінчення лікування лише у 12 жінок (40%) спостерігалась периферична епідермізація та ділянки метаплазії епітелію, у трьох пацієнток (10%) відзначено відновлення багатшарового плоского епітелію шийки матки, 15 жінок (50%)

потребувало подальшого лікування, яке полягало в діатермокоагуляції (після закінчення традиційного лікування). Рецидив фонового процесу шийки матки протягом півроку після закінчення лікування діагностовано у 4 хворих (13,3%).

У другій групі хворих при обстеженні патологічного процесу шийки матки через 10 днів після закінчення лікування виявлено повне відновлення багатшарового плоского епітелію у 13 жінок (37,1%), що на 27,1 % вище, ніж у першій групі. У 23 хворих (65,7%) відбулась часткова периферична епідермізація шийки матки. Лише у 7 випадках (20%) була потреба в діатермокоагуляції, що на 30% менше, ніж у першій групі. Після діатермокоагуляції спостерігалось відновлення багатшарового

плоского епітелію шийки матки у всіх жінок. Рецидивів патологічного процесу шийки матки не відзначено.

Серологічна діагностика хламідійної інфекції через 2 місяці після закінчення курсу лікування у першій групі хворих виявила хламідійну інвазію у 16 пацієнток (53,3%). Завдяки новому способу лікування одержано виражений клінічний ефект у 32 хворих (91,4%), який підтверджено лабораторно.

Таким чином, запропонований нами комплексний метод лікування з використанням нового вичищеного оригінального антихламідійного препарату "Флурензид" має виражений клінічний ефект, який підтверджується мікробіологічним та серологічним, сприяє відновленню репродуктивного здоров'я жінок.

Для дослідження застосовували супозиторії, що містять 0,1г флурензиду, курс лікування по одному супозиторію на ніч протягом 10 днів.

Результати дослідження представлено в таблиці.

Таблиця 2

Показники результатів лікування

№№ п/п	Показники	I GRUPA (n = 30) (абсолютна кількість)	I GRUPA (n = 30) (%)	II GRUPA (n = 35) (абсолютна кількість)	II GRUPA (n = 35) (%)
1	Лабораторний ефект за методом імуноферментного аналізу	16	53,3	32	91,4
2	Повна регенерація багатошарового плоского епітелію шийки матки	3	10	13	37,1
3	III ступінь чистоти вагінального вмісту	6	20	2	5,7
4	Злишковий злуковий процес у малому тазі	18	60	11	32
5	Болючість додатків	5	16,6	-	-
6	Нормалізація показників крові (доба)	9-1	-	5-6	-

Бімануальне обстеження також виявило відмінності в результаті лікування кожної із обстежуваних груп. У 60% жінок першої групи зберігалось ущільнення і обмеження рухомості яєчників та маткових труб. Жінки з подібними змінами в другій групі складали 32%.

Після загальноновизнаного лікування у хворих першої групи при відсутності ознак запальної реакції через 2 тижні після лікування бімануальне обстеження супроводжувалось болючістю у 5 (16,6%) хворих, що розцінювалось нами як наслідок дистрофічних змін рецепторного апарату та вторинними гангліоневритами. Подібних випадків серед хворих другої групи не спостерігалось.

Перед початком лікування у всіх хворих жінок визначались ті чи інші збудники (золотистий, епідермальний та сапрофітний стафілокок, кишкова паличка, кандиди і мікробні асоціації). Після лікування патогенні мікроорганізми у хворих другої групи не висівались. Після лікування у другій групі жінок умовно-патогенна флора зустрічалась в 1,4 рази рідше. Водночас у першій групі хворих після лікування визначались і умовнопатогенні (8,6%) і патогенні мікроорганізми (золотистий стафілокок - 2,7%, кишкова паличка - 2,3%). Спостерігались і мікробні асоціації, хоча частота їх висівання зменшилась у 5,3 рази. Достовірної різниці у частоті висівання грибів родини *Candida* між групами не зареєстровано (2,3 - 2,5% від усіх обстежених).

Наявність у хворих супутньої фонової патології шийки матки у поєднанні з урогенітальним хламідіозом при динамічному кольпоскопічному спостереженні дала такі результати у другій групі хворих при обстеженні патологічного процесу шийки матки через 10 днів після закінчення лікування виявлено повне відновлення багатошарового плоского епітелію у 13 жінок (37,1%, тоді як у першій групі - у трьох пацієнток (10%).

Звертає на себе увагу різниця термінів нормалізації показників периферичної крові у хворих першої групи - на 9-11 добу, а у другій - на 5-6 добу.

Після лікування у хворих першої групи 6 жінок (20%) мали III ступінь чистоти вагінального вмісту, тоді як у хворих другої групи такий стан був тільки у 2 жінок (5,7% від обстежених).

Серологічна діагностика хламідійної інфекції

через 2 місяці після закінчення курсу лікування у першій групі хворих виявився хламідійну інвазію у 16 пацієнток (53,3%). Завдяки новому способу лікування одержано виражений клінічний ефект у 32 хворих (91,4%), який підтверджено лабораторне.

В наступних прикладах представлений спосіб одержання супозиторії антихламідійної дії та клінічної їх реалізації, що заявляються.

Приклад 1

Для ілюстрації приготування об'єкту, що заявляється, показаний склад, що відповідає співвідношенню флуоренізида до твердого жиру (наприклад, Естерам Н-15, Вгенсол W35 та ін.).

Для цього брали 20г флуоренізида та 210г твердого жиру, флуоренізид емульгували в розтопленому твердому жирі, потім розтоплену масу розливали в форми, що відповідали отримуваним супозиторіям. Процес проводили в антисептичних умовах. Були одержані супозиторії вагою по 2г.

Приклад 2

Хвора Л., 28 років, скарги на свербіння в ділянці зовнішніх геніталій, посилення виділень після менструації, тягучі болі внизу живота, періодично - болі при сечовипусканні. Тривалість захворювання - 8 місяців. При комплексному клініко-лабораторному обстеженні діагностовано хламідійний уретрит і ендокервіцит.

Дослідженням вискрібу спизової уретри і цервікального каналу на культурі клітин L 929 та за допомогою прямого імунофлуоресцентного методу із використанням моноклональних антитіл виявлено антиген хламідій.

Серологічне дослідження сироватки крові в реакції непрямой імунофлуоресценції виявило антихламідійні антитіла в титрі 1:252. У загальному аналізі сечі - сліди білку, слизу, лейкоцити 7-10 у полі зору. Візуально і кольпоскопічно встановлено наявність ендокервіциту. У загальному аналізі крові змін не виявлено.

Проведено курс лікування піховими супозиторіями з флуоренізидом 0,1г. Супозиторії використовували щоденно на ніч протягом 10 днів. Через тиждень від початку лікування хвора відзначила відчутне зменшення болів унизу живота і при сечовипусканні, зникнення виділень з піхви.

Нормалізація аналізу сечі наступила на 7-ий день лікування. Клінічно і кольпоскопічно зник-

нення симптомів ендоцервіциту спостерігалось на 10-ий день від початку лікування. Контроль за елімінацією збудника проводився в процесі лікування, через 10 днів після завершення курсу і після наступної місячки.

В культурі клітин L 929 хламідії не виявлялись з 10-го дня від початку лікування. Методом прямої імунофлюоресценції антиген хламідій у вискрібках зі слизових уретри і цервікального каналу не іден-

тифікувався після завершення курсу лікування, а також через 10 і 30 дні.

Таким чином, запропонований склад антихламідійної дії дозволяє розширити асортимент препаратів вказаної дії, відрізняється простотою приготування. Перевагою супозиторіїв антихламідійної дії є їх висока лікувальна ефективність в поєднанні з значним скороченням термінів лікування.