



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61038 (13) U

(51) МПК (2011.01)

A61K 9/02 (2006.01)

A61K 31/00

A61K 36/72 (2006.01)

A61P 15/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту(54) ЗАСІБ У ФОРМІ ПЕСАРІЇВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ ЗАХВО-  
РЮВАНЬ

1

2

(21) u201013780

(22) 19.11.2010

(24) 11.07.2011

(46) 11.07.2011, Бюл.№ 13, 2011 р.

(72) СТЕПАНОВА КАТЕРИНА ОЛЕКСАНДРІВНА,  
ДОЛЖИКОВА ОЛЕНА ВІКТОРІВНА, МАЛОШТАН  
ЛЮДМИЛА МИКОЛАЇВНА, ЛЕВАЧКОВА ЮЛІЯ ВА-  
ЛЕНТИНІВНА, ЧУШЕНКО ВАЛЕНТИНА МИКОЛАЇ-  
ВНА, ЯРНИХ ТЕТЯНА ГРИГОРІВНА(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-  
ВЕРСИТЕТ(57) 1. Засіб у формі песаріїв для лікування інфек-  
ційно-запальних гінекологічних захворювань, що  
містить кліндаміцину фосфат, метронідазол, дек-  
саметазон, обліпіхову олію та формоутворюючу  
основу, який відрізняється тим, що додатковоміститься флуконазол при наступному співвідно-  
шенні компонентів (мас. %):

кліндаміцину фосфат	2,81-3,44
метронідазол	4,22-5,16
дексаметазон	0,014-0,017
флуконазол	2,81-3,44
обліпіхова олія	5,62-6,88
формоутворююча основа	решта.

2. Засіб за п. 1, який відрізняється тим, що міс-  
тить компоненти (г на один песарій):

кліндаміцину фосфат	2,81-3,44
метронідазол	4,22-5,16
дексаметазон	0,014-0,017
флуконазол	2,81-3,44
обліпіхова олія	5,62-6,88
формоутворююча основа	решта.

Корисна модель відноситься до фармації, зокрема, до лікарських засобів у формі вагінальних супозиторіїв (песаріїв) на основі синтетичної та природної сировини для використання у гінекології і призначений для лікування вульвовагінальних інфекцій, викликаних бактеріями, трихомонадами, грибкових інфекцій, гарднерельозу, ерозії шийки матки.

Незважаючи на стрімкий розвиток медичної та фармацевтичної галузі, запальні захворювання жіночих статевих органів (ЗЗЖСО) й досі залишаються однією з актуальних проблем сьогодення, оскільки етіологічна структура уrogenітальних інфекцій постійно змінюється, а перебіг багатьох інфекцій через різні причини став безсимптомним. У структурі гінекологічної захворюваності населення нашої країни хронічні запальні захворювання органів малого тазу складають 60–65 % у загальній кількості жінок, які звертаються в жіночі консультації.

Питанням терапії запальних захворювань жіночих статевих органів сьогодні присвячена значна кількість наукових досліджень, але жоден із

запропонованих методів етіотропної терапії й досі не дає гарантованого результату.

Таким чином, актуальною задачею для медицини та фармації є розробка нових та оптимізація сучасних препаратів для фармакотерапії запальних захворювань жіночих статевих органів.

Відомий лікувальний засіб [1] у формі песаріїв з переважно антимікробною та протизапальною дією, що містить кліндаміцину фосфат, метронідазол, дексаметазон та обліпіхову олію при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

кліндаміцину фосфат	3,0 - 3,6
метронідазол	4,5 - 5,5
дексаметазон	0,75 - 0,92
обліпіхова олія	6,0 - 7,3
формоутворююча основа	решта.

Засіб призначений для лікування вульвовагінальних інфекцій, викликаних бактеріями, трихомонадами, грибкових інфекцій, гарднерельозу, ерозії шийки матки.

Проте доцільним є розширення спектру фармакологічної дії відомого засобу при мінімізації його побічних ефектів.

(13) U

(11) 61038

(19) UA

Завдання корисної моделі полягає у створенні нового засобу у формі песаріїв для лікування інфекційно-запальних гінекологічних захворювань шляхом введення додаткового компоненту флуконазолу та оптимізації співвідношення вмісту решти компонентів засобу, що дозволяє досягти розширення спектру дії засобу, підвищити терапевтичний ефект, зменшити побічну дію засобу.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що засіб у формі песаріїв для лікування інфекційно-запальних гінекологічних захворювань з вмістом кліндаміцину фосфату, метронідазолу, дексаметазону, обліпіхової олії та формоутворюючої основи згідно з корисною моделлю додатково містить флуконазол при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

кліндаміцину фосфат	2,81 - 3,44
метронідазол	4,22 - 5,16
дексаметазон	0,014 - 0,017
флуконазол	2,81 - 3,44
обліпіхова олія	5,62 - 6,88
формоутворююча основа	решта

У відповідності з корисною моделлю один песарій масою 3,2 г містить компоненти у кількісному співвідношенні (г):

кліндаміцину фосфат	0,09 - 0,11
метронідазол	0,135-0,165
дексаметазон	0,00045 - 0,00055
флуконазол	0,09-0,11
обліпіхова олія	0,18-0,22
формоутворююча основа	до 3,2

Дослідним шляхом доведено, що новий засіб має виражену антимікробну та протигрибкову дію у відношенні розширеного переліку патогенних мікроорганізмів та виражену протизапальну дію.

Введення до складу заявленого засобу флуконазолу обумовлене його позитивними властивостями. Флуконазол - протигрибковий засіб класу триазольних сполук. Він має виражену протигрибкову дію, специфічно блокує синтез грибкових стеролів, має специфічну дію на грибкові ферменти, залежні від цитохрому P450, активний у відношенні різних штамів *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Microsporum spp.* і *Trichophyton spp.* Флуконазол активний і щодо збудників ендемічних мікозів: *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* [2].

Згідно з корисною моделлю у заявленому засобі знижено у 53,5 - 54,1 рази у порівнянні з найближчим аналогом дозу компонента з переважно протизапальною дією - дексаметазону, що обумовлено запобіганням негативного впливу глюкокортикоїду у великих дозах на дію препаратів з протигрибковою активністю [2].

При цьому спостерігаються наступні неочевидні ефекти:

1. радикальне зменшення дози дексаметазону не призводить до зменшення протизапальної дії заявленого засобу;

2. додавання до активних діючих компонентів флуконазолу, який не проявляє активність *Escherichia coli*, *Peptococcus niger* та *Proteus vulgaris*, сприяє не тільки розширенню спектру дії засобу відносно *Candida spp.*, але й також посиленню дії відносно *Escherichia coli* та *Peptococcus niger*, та у

порівнянні з прототипом з'являється висока активність заявленого засобу відносно *Proteus vulgaris* та *Basillus subtilis*.

Це пояснюється неочевидною взаємною потенціуючою дією компонентів нового засобу.

Кількісний вміст дексаметазону та флуконазолу як діючих речовин заявленого засобу визначений експериментальним шляхом і дорівнює по 0,00045 - 0,00055 г та 0,09 - 0,11 відповідно на один песарій масою 3,2 г. При зменшенні кількості дексаметазону та флуконазолу від 0,00045 та 0,09 г спостерігається зниження терапевтичної дії засобу. Збільшення їх вмісту понад 0,00055 та 0,11 г не призводить до суттєвого зростання терапевтичної дії, проте може викликати зростання небажаної побічної дії і є економічно недоцільним. Найбільш бажаний вміст діючих речовин заявленого засобу дорівнює 0,100 г кліндаміцину фосфату, 0,150 г метронідазолу, 0,0005 г дексаметазону, 0,100 г флуконазолу та 0,200 г обліпіхової олії на один песарій масою 3,2 г.

Експериментальним шляхом визначено неочевидний синергізм між діючими речовинами заявленого засобу, що дозволило розширити спектр антимікробної та протигрибкової активності нового засобу у порівнянні з прототипом при збереженні рівня протизапальної дії.

В якості супозиторної основи може бути використана будь-яка фармацевтично та технологічно прийнятна основа, зокрема основа з вмістом наступних компонентів: поліетиленоксид-400, поліетиленоксид-1500, твін-80. Такий склад супозиторної основи забезпечує ефективну терапевтичну дію засобу, сприяє вивільненню і проникненню у тканини активних діючих речовин, дозволяє одержати песарії з високими терапевтичними та фізико-хімічними властивостями.

До складу заявленого лікарського засобу входять відомі компоненти, проте їх сполучення та кількісний вміст є новим, невідомим з інформаційних джерел, і забезпечує виникнення неочевидного ефекту взаємного потенціювання дії активних речовин засобу.

Заявлений засіб одержують наступним чином: відважують компоненти супозиторної основи ПЕО-1500 та ПЕО-400, розплавляють при температурі 50±1 °С на водяній бані. Задану кількість метронідазолу розтирають у ступці, додають дексаметазон, кліндаміцину фосфат та флуконазол. Після додавання кожного компонентка суміш розтирають і перемішують. Потім додають обліпіхову олію та твін-80, перемішують. Одержану масу вводять до розтопленої напівохолодженої суміші ПЕО-1500 та ПЕО-400. Готову однорідну масу розливають у контурні упаковки з полівінілхлоридної плівки.

Одержують песарії світло-жовтого кольору, середньою масою близько 3,2 г. У розрізі песаріїв допускається повітряний стрижень.

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1.

Розрахункова маса компонентів заявленого засобу без урахування технологічних втрат склала 100 г кліндаміцину фосфату, 150 г метронідазолу, 0,5 г дексаметазону, 100 г флуконазолу, 200 г об-

ліпихової олії, 253 г ПЕО-400, 195 гтвіну-80, 2201,5 г ПЕО-1500.

Для виготовлення песаріїв були відважені зазначені інгредієнти зі збільшенням маси на відсоток технологічних втрат.

Відважені компоненти супозиторної основи ПЕО-1500 та ПЕО-400, розплавляли при температурі  $50 \pm 1^\circ\text{C}$  на водяній бані. Метронідазол розтерли у ступці, додали дексаметазон, кліндаміцину фосфат та флуконазол. Після додавання кожного компоненту суміш розтирали та перемішували. Потім додали обліпихову олію та твін-80, перемішували. Одержану масу ввели до розтопленої напивоохолодженої суміші ПЕО-1500 та ПЕО-400.

Однорідну супозиторну масу розлили у контурні упаковки з полівінілхлоридної плівки. Отримали 1000 песаріїв масою 3,2 г зі складом компонентів на один песарій, г:

кліндаміцину фосфат	0,100
метронідазол	0,150
дексаметазон	0,0005
флуконазол	0,100
обліпихова олія	0,200
твін-80	0,195
ПЕО-400	0,253
ПЕО-1500	2,2015

Зазначений склад заявленого засобу у формі песаріїв є оптимальним за фармакологічними та технологічними властивостями.

#### Приклад 2.

Було досліджено антимікробну та протигрибкову активність заявленого засобу у дослідях *in vitro*.

У досліді використовували тест-штами *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Candida albicans* ATCC 885/653, *Peptococcus niger* 1, *Bacillus subtilis* ATCC

6633, *Geotrichum candidum* (*Galactomyces geotrichum*), *Zygosaccharo* spp. 40 b/2, *Candida parapsilosis* 488/10, *Candida yamata* (*Debariomyces hansenii*) 40 b/3, *Candida rugosa*, *Candida tropicalis* 195, *Candida utilis* (*Pichajadinii*) CCTM 991, *Cryptococcus neoformans* ATCC 32609, *Candida intermedia* ATCC 14439, *Picha anomala* 40, *Kluyveromyces lactis* F 116. Мікробна наважка склала 10 мікробних клітин на 1 мл середовища і визначалась за стандартом каламутності за Мак-Фарлендом.

Дифузію препарату в агар проводили за методом «колодязів». Визначення антимікробної та протигрибкової активності заявленого засобу і прототипу проводили на двох шарах щільного живильного середовища, розлитого у чашки Петрі. У нижньому шарі використовували «голодні», не засіяні середовища (агар-агар, вода тощо).

Об'єм середовища для верхнього шару змінювався від 14 до 16 мл. Чашки підсушували 30-40 хв. при кімнатній температурі й ставили у термостат на 18-24 години.

Антимікробну та протигрибкову активність заявленого засобу у порівнянні з найближчим аналогом оцінювали за критеріями: зони затримки росту мікроорганізмів до 10 мм свідчать про нечутливість мікроорганізму до внесеного у лунку препарату; зони затримки росту діаметром 10-15 мм вказують на низьку чутливість культури мікроорганізмів до випробовуваної концентрації антимікробної речовини; зони затримки росту діаметром 15-25 мм розцінюються, як показник чутливості мікроорганізму до випробовуваного засобу. Статистичну обробку результатів проводили згідно вимог Державної фармакопеї України.

Результати вивчення антимікробної та протигрибкової активності заявленого засобу та препарату порівняння відомого засобу наведено у табл. 1.

Таблиця 1

Антимікробні та протигрибкові властивості заявленого засобу у порівнянні з прототипом

Мікроорганізми	Діаметри зон затримки росту препаратів, в мм $M \pm m$ , $p \leq 0.05$	
	Песарії, заявлений засіб	Песарії, прототип
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	23,23 $\pm$ 0,63	30,32 $\pm$ 0,91
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	14,15 $\pm$ 0,32	12 $\pm$ 0,36
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	14,14 $\pm$ 0,35	16,18 $\pm$ 0,37
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	16,17 $\pm$ 0,43	x
<i>Candida albicans</i> ATCC 885/653	14,16 $\pm$ 0,37	15,14 $\pm$ 0,42
<i>Peptococcus niger</i> 1	24,23 $\pm$ 0,31	23,25 $\pm$ 0,63
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	23,24 $\pm$ 0,57	x
<i>Geotrichum candidum</i> ( <i>Galactomyces geotrichum</i> )	19,21 $\pm$ 0,46	x
<i>Zygosaccharo</i> spp. 40 b/2	17,19 $\pm$ 0,42	x
<i>Candida parapsilosis</i> 488/10	16,16 $\pm$ 0,34	x
<i>Candida yamata</i> ( <i>Debariomyces hansenii</i> ) 40 b/3	19,20 $\pm$ 0,44	x
<i>Candida rugosa</i>	19,21 $\pm$ 0,46	x
<i>Candida tropicalis</i> 195	19,21 $\pm$ 0,51	x
<i>Candida utilis</i> ( <i>Pichajadinii</i> ) CCTM 991	19,21 $\pm$ 0,38	x
<i>Cryptococcus neoformans</i> ATCC 32609	19,18 $\pm$ 0,43	x
<i>Candida intermedia</i> ATCC 14439	22,21 $\pm$ 0,54	x
<i>Picha anomala</i> 40	17,16 $\pm$ 0,49	x
<i>Kluyveromyces lactis</i> F 116	19,19 $\pm$ 0,52	x

Примітка: X - відсутність активності

Дані табл. 1 свідчать, що заявлений засіб проявляє антимікробну активність по відношенню до штамів *Proteus vulgaris* та *Basillus subtilis*, в той час як у препарата порівняння вона взагалі відсутня. По відношенню до штамів *E.coli* та *Peptococcus niger* заявлений засіб достовірно перевищує дію препарату порівняння.

Тобто, сукупність компонентів заявленого засобу підвищує антимікробну та протигрибкову активність діючих речовин у заявленому засобі.

Заявлений засіб проявляє високий протигрибковий ефект відносно штамів *Geotrichum candidum*, *Candida yamata* (*Debariomyces hansenii*) 40 b/3, *Candida rugosa*, *Candida utilis* (*Pichajadinii*) CCTM 991, *Cryptococcus neoformans* ATCC 32609, *Candida intermedia* ATCC 14439 і *Kluveromyces lactis* F 116.

Приклад 3. Дослідження протизапальної активності заявленого засобу проводили на моделі гострого ексудативного запалення, викликаного субплантарним введенням класичного флогену - карагеніну. Досліди проводили на білих безпородних щурах масою 200 - 210 г. До моделювання гострого карагенінового запалення тварин ділили

по три групи: перша - контрольна група, друга - група тварин, яким за годину до початку експерименту вводили заявлений засіб у формі песаріїв і третя група - тварини, яким за годину до експерименту вводили прототип. Дози досліджуваних препаратів перераховані для щурів за відомою методикою Риболовлева.

Карагеніновий набряк викликали субплантарною ін'єкцією 0,1 мл 1% розчину флогену під апоневроз задньої лапки щура. Через 1, 2 і 3 години вимірювали об'єм здорової та ураженої лапки за допомогою механічного онкометра. Величину набряку обчислювали за різницею між об'ємами незапаленої та запаленої кінцівок. Протизапальну активність визначали за ступенем зменшення набряку (антиексудативним ефектом) у дослідних тварин порівняно з контрольними і виражали у відсотках.

де ПА – протизапальна активність, %;

$\Delta V_k$  – об'єм лапи у контролі (y.o.);

$\Delta V_o$  – об'єм лапи у дослідній групі (y.o.).

Отримані результати наведені у таблиці 2:

Таблиця 2

Протизапальна активність заявленого засобу у порівнянні з мілагіном

Група	Через 1 годину	ПА, %	Через 2 години	ПА, %	Через 3 години	ПА, %
Контроль	13,8±1,3		28,0±2,28		33,2±2,59	
Песарії, заявлений засіб	10,9±0,84*	21,1	16,8±1,23*	40,1	17,5±0,95*	47,3
Песарії, прототип	10,6±0,55*	23,2	13,6±1,14*	51,4	15,8±0,83*	52,4

Примітка: \* - достовірно у порівнянні з контролем

Заявлений засіб у формі песаріїв на моделі карагенінового набряку проявив виражений протизапальний ефект. Ступінь вираженості дії засобу на набряк зростає в ході всього експерименту і максимальний ефект 47,3% спостерігався на третю годину (максимальний час розвитку карагенінового набряку). Досліджуваний засіб за ступенем вираженості протизапальної активності достовірно не поступається відомому засобу (таблиця 1).

Отримані дані свідчать про виражений протизапальний ефект заявленого засобу.

На підставі проведених досліджень можна зробити висновок, що заявлений засіб має виражені антимікробні, протигрибкові та протизапальні властивості і є перспективним для подальшого використання в якості лікарського засобу для лікування хвороб жіночих статевих органів.

Експериментальним шляхом визначено неочевидний синергізм між діючими речовинами заявленого засобу, що дозволило розширити спектр

антимікробної та протигрибкової активності препарату у порівнянні з прототипом при наявності вираженої протизапальної дії.

Таким чином, заявлено новий комбінований засіб у формі песаріїв для лікування інфекційно-запальних захворювань жіночих статевих органів. Заявлений засіб поєднує високі лікувальні властивості з оптимальними фізико-хімічними показниками песаріїв як лікарської форми. Засіб може бути одержаний у стандартних умовах фармацевтичних підприємств.

Джерела інформації:

1. Лікувальний засіб з антимікробною та протизапальною дією. Ярних Т.Г., Левачкова Ю.В., Малоштан Л.М., Степанова К.О., заявка на винахід а 2010 03376 (UA), МПК (2009) A61K 9/02, A61K 31/00, A61K 36/72, A61P 15/02, заявл. 03.03.2010.

2. Компендиум. Лекарственные препараты 2004 Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. К.: Морион, 2004, С. Л - 1039 - Л -1041; С -65 -С -66.