



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **87051** (13) **C2**
(51) **МПК (2009)**
A61K 35/64 (2007.01)
A61K 36/72 (2007.01)
A61K 9/02
A61P 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

(21) а200711358
(22) 15.10.2007
(24) 10.06.2009
(46) 10.06.2009, Бюл.№ 11, 2009 р.
(72) ТИХОНОВ ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ, UA, ЧЕРНИХ ЮЛІЯ ВАЛЕНТИНІВНА, UA, МАЛОШТАН ЛЮДМИЛА МИКОЛАЇВНА, UA, УЛАНОВА ВІРА АНАТОЛІЙВНА, UA
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, UA
(56) UA C2 65646 15.04.2004
RU C2 2249449 10.04.2005
(57) 1. Засіб для лікування запальних гінекологічних захворювань, виконаний у формі вагінальних супозиторіїв з вмістом концентрату олії обліпихової, який **відрізняється** тим, що додатково містить фенольний гідрофобний препарат прополісу при

наступному співвідношенні компонентів (г на супозиторій):

фенольний гідрофобний препарат прополісу	0,049-0,051
концентрат олії обліпихової	0,049-0,051
супозиторна основа	решта.

2. Засіб за п.1, який **відрізняється** тим, що компоненти супозиторної основи вибрані з переліку поліетиленоксид-400, поліетиленоксид-1500, твін-80.

3. Засіб за п.1, п.2, який **відрізняється** тим, що містить компоненти при наступному співвідношенні (г на супозиторій):

фенольний гідрофобний препарат прополісу	0,049-0,051
концентрат олії обліпихової	0,049-0,051
поліетиленоксид-400	0,29-0,31
твін-80	0,08
поліетиленоксид-1500	до 3,0.

Винахід відноситься до фармації, зокрема, до лікарських засобів у формі вагінальних супозиторіїв на основі природної сировини для використання у гінекології й призначений для лікування запальних захворювань: вагінітів, вульвітів, ерозій шийки матки, кольпітів та ін.

За останні десятиріччя виявлено зростання запальних захворювань жіночих статевих органів. В комплексі лікувальних заходів даної патології значне місце приділяється місцевій терапії, яка спрямована на нормалізацію вагінальної мікрофлори. Серед переваг вагінального введення препаратів є безпосередня дія на збудники захворювання та висока інтенсивність проникнення діючих речовин до оточуючих тканин, а також зниження частоти побічних реакцій.

Найбільш прийнятною (зручною) формою гінекологічних засобів серед кремів, мазей, таблеток, тампонів є вагінальні супозиторії або песарії.

Аналіз асортименту вагінальних лікарських препаратів свідчить про недостатню кількість вітчизняних препаратів, особливо комбінованого складу.

У більшості вагінальних лікарських засобів активні діючі речовини являють собою сполуки синтетичного походження, що може при лікуванні викликати побічні ускладнення у пацієнтів, призвести до пригнічення не лише збудників інфекційних уражень піхви, але й нормальної вагінальної мікрофлори.

Актуальною є розробка комбінованих препаратів на основі субстанцій природного походження.

Відомі лікарські засоби синтетичного походження у формі супозиторіїв для вагінального введення в терапії захворювань урогенітальних органів - Пімафуцин, Повідін - ЛХ [Компендиум. Лекарственные препараты 2004. Под ред. В.Н.

(13) **C2**

(11) **87051**

(19) **UA**

Коваленко, А.П.Викторова. - К.: Морион, 2004. С. Л-764 - Л-765; С. Л-773; С. С. - 2004].

Пімафуцин містить як діючу речовину антибіотик натаміцин і проявляє протигрибкову дію. Препарат у формі вагінальних супозиторіїв призначають при лікуванні вагініту, вульвіту, вульвовагініту, викликаних переважно грибами роду *Candida*.

До недоліків пімафуцину можна віднести передусім моноспрямованість фармакологічної дії. При застосуванні пімафуцину у формі вагінальних супозиторіїв можливе виникнення подразнень та відчуття печії. Препарат протипоказаний при підвищенні чутливості до натаміцину.

Вагінальні супозиторії повідін-ЛХ в якості діючої речовини містять повідон-йод, що є водорозчинною комплексною сполукою йоду з синтетичним нетоксичним полімером повідоном. Засіб проявляє виражений бактерицидний, фунгіцидний, спороцидний, вибірковий протівірусний ефект, є активним у відношенні найпростіших. Зазначені супозиторії застосовують при лікуванні кольпіту, викликаного змішаною мікрофлорою, гострого і хронічного неспецифічного вагініту, трихомоніазу, грибкових уражень піхви.

Протипоказанням до застосування зазначеного засобу є підвищена чутливість до йоду, гіпертиреоз, аденома щитовидної залози, ниркова недостатність, герпетиформний дерматит Дюринга, період перед терапією радіоактивним йодом та ін.

Відомий засіб рослинного походження еволек у формі вагінальних супозиторіїв [Лекарственные препараты Украины. Под ред. В.П.Черных, И.А.Зупанца, Харьков, Изд-во НФаУ, «Золотые страницы», 2005, С.460]. Один супозиторій містить 0,05г густого екстракту хлорофіліпту (у перерахунку на суху речовину). Засіб проявляє антибактеріальний ефект, активний по відношенню до стафілококів. Еволек показаний при захворюваннях жіночих статевих органів (кольпіти, вульвовагініти та ін.), запальних захворюваннях прямої кишки, викликаних антибіотикостійкими штамми стафілококів.

Недоліком відомого засобу можна вважати його монокомпонентність, що звужує спектр фармакологічної дії.

За прототип обрані обліпіхові супозиторії [Компендиум. Лекарственные препараты 2003. Под ред. В.Н. Коваленко, А.П.Викторова. К.: Морион, 2003, С. Л.-551], які містять 0,3г концентрату олії обліпіхової. Супозиторії мають протизапальну і репаративну дію, обумовлену мембраностабілізуючим та антиоксидантним ефектом олії обліпіхи, і призначаються при лікуванні хронічних захворювань прямої кишки, геморою, коліту.

Наведені супозиторії є ректальними, вони протипоказані при панкреатиті та жовчокам'яній хворобі. Крім того монокомпонентний склад супозиторіїв обмежує їх фармакологічну дію.

Завданням винаходу є створення нового засобу у формі вагінальних супозиторіїв для лікування запальних гінекологічних захворювань, який завдяки поєднанню в одній лікарській формі засобу рослинного походження - олії обліпіхової та продукту бджільництва - фенольного гідрофобного

препарату прополісу при використанні збалансованої супозиторної основи дозволяє одержати ефективний лікувальний засіб з широким спектром фармакологічної дії та високими технологічними характеристиками.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що засіб для лікування запальних гінекологічних захворювань, виконаний у формі супозиторіїв з вмістом концентрату олії обліпіхової, у відповідності з винаходом, додатково містить фенольний гідрофобний препарат прополісу при наступному співвідношенні компонентів (г на супозиторій):

фенольний гідрофобний препарат прополісу	0,049-0,051
концентрат олії обліпіхової	0,049-0,051
супозиторна основа	решта.

Винаходом також передбачено, що компоненти супозиторної основи вибрані з переліку поліетиленоксид-400, поліетиленоксид-1500, твін-80.

Найбільш бажаним варіантом заявленого засобу є той, що містить компоненти при наступному співвідношенні (г на супозиторій):

фенольний гідрофобний препарат прополісу	0,049-0,051
концентрат олії обліпіхової	0,049-0,051
поліетиленоксид-400	0,29-0,31
твін-80	0,08
поліетиленоксид-1500	до 3,0.

Загальновідомі лікувальні, передусім антимікробні, властивості продукту бджільництва - прополіса, основною групою природних речовин якого є фенольні сполуки.

Авторами запропоновано використання в якості однієї з діючих речовин заявленого засобу стандартизованої субстанції прополісу - фенольного гідрофобного препарату прополісу (ФГПП) [А.И.Тихонов, Т.Г. Ярних, В.П.Черных и др. Теория и практика производства лекарственных препаратов прополиса, Харьков, «Основа», 1998, С.175-200].

Кількісний вміст ФГПП та концентрату олії обліпіхової як діючих речовин заявленого засобу визначений експериментальним шляхом і дорівнює по 0,049-0,051г на один супозиторій. При зменшенні кількості діючих речовин від 0,049г спостерігається зниження терапевтичної дії засобу. Збільшення вмісту діючих речовин понад 0,051г не призводить до суттєвого зростання терапевтичної дії і є економічно недоцільним. Найбільш бажаний вміст речовин заявленого засобу дорівнює по 0,05г на один супозиторій.

Експериментальним шляхом визначено неочевидну синергідну дію між діючими речовинами, що дозволило знизити у шість разів вміст у супозиторії концентрату олії обліпіхової у порівнянні з прототипом при збереженні високої ефективності заявленого засобу.

В якості супозиторної основи може бути використана будь-яка фармацевтично та технологічно прийнятна основа. Проте проведені авторами дослідження дозволили визначити як найбільш бажану основу з вмістом наступних компонентів: поліетиленоксид-400, поліетиленоксид-1500, твін-80, взятих у заявленому співвідношенні. Саме такий склад супозиторної основи забезпечує максимальну терапевтичну дію засобу, сприяє найбільш

повному вивільненню і проникненню у тканини активних діючих речовин, дозволяє одержати супозиторії з високими якість та фізико-хімічними властивостями.

Вивчена залежність "доза-ефект" корелює з результатами біофармацевтичних досліджень, де максимальне вивільнення фенольних сполук ФГПП та каротиноїдів олії обліпихової з наведеної вище основи спостерігалось при дозі діючих речовин по 0,05г на супозиторій.

Поліетиленоксид-400 (ПЕО-400) відіграє у складі заявленого засобу роль розчинника ФГПП та у сплаві з поліетиленоксидом-1500 (ПЕО-1500) формує основу супозиторіїв.

Твін-80 використовується в якості співрозчинника для ФГПП і емульгатора для олії обліпихової та є допоміжним компонентом супозиторної основи.

Кількісний вміст компонентів основи у заявлених інтервалах ефективних значень визначений шляхом проведення серії експериментів.

Таким чином, компоненти наведеного оптимального варіанту супозиторної основи заявленого засобу виконують не лише формоутворюючу функцію, а й відіграють роль розчинників діючих речовин, сприяють проникненню останніх у тканини, завдяки виникненню осмотичного ефекту забезпечують видалення ексудату з запаленої ділянки, а також утворюють супозиторії які стабільну лікарську форму з терміном зберігання два роки.

До складу заявленого лікарського засобу входять відомі компоненти, проте їх сполучення та кількісний вміст є новим, невідомим з інформаційних джерел.

Заявлений засіб одержують наступним чином: задану кількість ФГПП подрібнюють, додають ПЕО-400 та твін-80, розчиняють при нагріванні; одержану масу додають при перемішуванні у розтопленій напівохолодженій ПЕО-1500. До отриманої маси додають концентрат олії обліпихової і ретельно перемішують. Після одержання однорідної супозиторної маси її розливають у контурну упаковку з полівінілхлоридної плівки.

Одержують супозиторії світло-коричневого кольору, середньою масою 3,0г з температурою плавлення 45°C. У розрізі супозиторіїв допускається повітряний стрижень.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1

Розрахункова маса компонентів заявленого засобу без урахування технологічних втрат складала 50г ФГПП, 50г концентрату олії обліпихової, 30г ПЕО-400, 80г твіну-80, 2520г ПЕО-1500.

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

ФГПП розчинили у ПЕО-400, додали твін-80, одержану масу та концентрат олії обліпихової поспідовно ввели при перемішуванні до розплавленої маси ПЕО-1500.

Однорідну супозиторну масу розлили у контурну упаковку з полівініл-хлоридної плівки. Отримали 1000 супозиторіїв масою 3,0г зі складом компонентів в г на супозиторій:

ФГПП	0,05
концентрат олії обліпихової	0,05
ПЕО-400	0,30
твін-80	0,08
ПЕО-1500	2,52.

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

Приклад 2

Дослідження фармакотерапевтичної дії заявленого засобу проводили на моделі формалінового вагініту на білих безпородних статевозрілих самицях щурів вагою 200-250г. З експериментальних тварин були сформовані чотири групи: перша (n=8) - інтактний контроль, друга (n=8) - контрольна патологія, третя (n=8) - дослідна група, що одержувала заявлений засіб у формі супозиторіїв вагінально у дозі 20мг/кг, четверта (n=8) - дослідна група, яку лікували вагінально препаратом порівняння супозиторіями обліпиховими з вмістом концентрату олії обліпихової у дозі 42мг/кг.

Для моделювання контрольної патології в якості флогогену був використаний 15% розчин формаліну, який вводили у дозі 0,2мл на тварину. Досліджувані препарати вводили один раз на добу протягом трьох діб до введення флогогену та семи діб після введення. Тривалість експерименту складала 11 днів.

Фармакотерапевтичну дію препаратів оцінювали за їх впливом на клінічний перебіг захворювання у порівнянні з групою контрольної патології та інтактним контролем. Критеріями вираженості клінічного плинного вагініту слугували: загальний стан тварин, набряклість м'яких тканин навколо піхви, морфологічний склад периферичної крові та швидкість зсідання еритроцитів (ШЗЕ) на сьому добу після введення формаліну. Для оцінки макроскопічних змін слизової піхви враховували ступінь ураження піхви у порівнянні з контрольною патологією. Результати дослідів представлені у таблицях 1, 2.

За даними табл.1 показники периферичної крові свідчать про те, що на сьому добу в групі контрольної патології зберігається запальний процес, про що свідчить збільшена кількість лейкоцитів, сегментноядерних нейтрофілів, ШЗЕ, знижена кількість лімфоцитів (у порівнянні з групою інтактних тварин). У тварин, які отримували заявлений засіб ознаки запалення майже відсутні, загальна кількість лейкоцитів та сегментноядерних нейтрофілів дещо збільшена, однак кількість лімфоцитів на рівні інтактного контролю. Заявлений засіб за протизапальною дією знаходиться на рівні препарату порівняння, проте він ефективніший останнього за деякими показниками, наприклад за кількістю лейкоцитів та лімфоцитів у периферичній крові.

Таблиця 1

Вплив заявленого засобу у порівнянні
з супозиторіями обліпихи на показники периферичної крові
у самиць щурів на моделі формалінового вагініту на сьому добу після введення флогогену

Показники периферичної крові	Варіанти досліджу			
	Інтактний контроль(на сьому добу після введення флогогену) (n=6) $\bar{x} \pm Sx$	Контрольна патологія, (n=6) $\bar{x} \pm Sx$	Заявлений засіб (n=6) $\bar{x} \pm Sx$	Супозиторії обліпихи (n=6) $\bar{x} \pm Sx$
Гемоглобін, г/л	113,83 \pm 2,22	108,16 \pm 2,66	109,33 \pm 2,56	110,67 \pm 0,62
Еритроцити 10 12/л	3,54 \pm 0,06	3,48 \pm 0,10	3,40 \pm 0,08	3,45 \pm 0,14
Лейкоцити 10 9/л	6,06 \pm 0,16	9,50 \pm 0,65*	7,07 \pm 0,57**	7,67 \pm 0,33*
Нейтрофіли паличкоядерні	4,33 \pm 0,49	3,00 \pm 0,21	4,16 \pm 0,40	3,83 \pm 0,31
Сегментноядерні	24,83 \pm 1,19	36,47 \pm 0,37*	27,17 \pm 0,60**	29,34 \pm 0,54**/*
Еозинофіли	0,33 \pm 0,21	0,50 \pm 0,22	0,66 \pm 0,21	0,83 \pm 0,31
Лімфоцити	68,50 \pm 1,62	60,00 \pm 1,23*	66,50 \pm 1,56**	64,33 \pm 2,91
Моноцити	1,50 \pm 0,34	1,83 \pm 0,31	1,50 \pm 0,23	1,67 \pm 0,21
ШЗЕ, мм/год	2,33 \pm 0,21	4,00 \pm 0,36	3,50 \pm 0,56	3,67 \pm 0,49

* - відхилення показника достовірне щодо інтактного контролю, $p < 0,05$,

** - відхилення показника достовірне щодо контрольної патології, $p < 0,05$.

Таблиця 2

Вплив заявленого засобу у порівнянні
з супозиторіями обліпихи на стан слизової оболонки піхви дослідних
тварин на тлі формалінового вагініту на сьому добу після введення формаліну

Група тварин	Доза мг/кг	n	Довжина ураженої піхви % $\bar{x} \pm Sx$	Набряк слизової, бали, x	Гіперемія слизової, бали, x	Інтенсивність крововиливів, бали, x	Вираженість запального процесу слизової піхви (Σ балів у колонках 5, 6, 7)
Контрольна патологія	-	8	33,28 \pm 11,08	2,25	1,38	1,62	5,25
Заявлений засіб	20	8	7,24 \pm 7,24	0,5	0,63	0,75	1,88
Супозиторії обліпихи	42	8	27,17 \pm 10,72	1,25	0,75	1,00	3,00

На сьому добу після введення формаліну був проведений мікроскопічний огляд слизової піхви тварин (табл.2), в ході якого встановлено, що у тварин, які одержували заявлений засіб та супозиторії обліпихи, зменшувалась довжина ураженої ділянки піхви. На тлі лікування заявленим засобом реєструвались значне зниження набряку слизової піхви, гіперемії, інтенсивності крововиливів. Вираженість запального процесу при лікуванні заявленим засобом значно нижче, ніж у групі контрольних тварин.

За умовним показником (бали) вираженості запального процесу заявлений засіб дещо поступається препарату порівняння, проте значно (майже у чотири рази) перевищує його за показником об'єктивного результату (довжина ураженої піхви).

На підставі проведених досліджень можна зробити висновок, що заявлений засіб (комплексний препарат рослинного та природного походження) має суттєво виражені протизапальні та

ранозагоюючі властивості і є перспективним для подальшого використання в якості лікарського засобу для лікування хвороб жіночих статевих органів.

Таким чином, заявлено новий засіб у формі вагінальних супозиторіїв для лікування запальних захворювань жіночих статевих органів. Засіб практично не має побічних ефектів внаслідок його комбінованого рослинного і природного походження, проте відрізняється доведеною вираженою проти-запальною дією на тлі широкого спектру фармакологічної активності, притаманного активним діючим компонентам - прополісу та олії обліпихи. Заявлений засіб поєднує високі лікувальні властивості з оптимальними фізико-хімічними показниками супозиторіїв як лікарської форми засобу, має достатню вітчизняну сировинну базу і може бути одержаний в умовах стандартних фармацевтичних підприємств.