



УКРАЇНА

(19) UA (11) 91423 (13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 9/02

A61K 31/4196

A61K 31/155

A61K 31/765 (2006.01)

A61P 31/02 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

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

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ У ФОРМІ ВАГІНАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ

1

2

(21) а200813313

(22) 17.11.2008

(24) 26.07.2010

(46) 26.07.2010, Бюл.№ 14, 2010 р.

(72) КРУТСЬКИХ ТЕТЯНА ВАСИЛІВНА, СТІЛЕЦЬ
ОКСАНА ПЕТРІВНА, БУР'ЯН КАТЕРИНА ОЛЕК-
САНДРІВНА, БУР'ЯН ГАННА ОЛЕКСАНДРІВНА(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-
ВЕРСИТЕТ

(56) RU 2166314 C2, 10.05.2001

RU 2283133 C1, 10.09.2006

US 2004/0229822 A1, 18.11.2004

Федорчук Ю.В. Флуконазол – высокоэффективный
отечественный противогрибковый препарат // Де-
рматология та венерология. - 2004. - №3. - С.59-60Бур'ян К.О., Стілець О.П., Крутських Т.В. Мікробі-
ологічні дослідження та вибір основи вагінальних
супозиторіїв з флуконазолом // Фармацевтичний
журнал. - 2008. - №4. - С. 74-76Бондар В.С., Бур'ян Г.О., Бур'ян К.О., Полуян
С.М., Розробка методики ідентифікації вагінальних
супозиторіїв з флуконазолом та хлоргексидину
біглюконатом за допомогою тонкошарової хрома-
тографії // Запорозький медичинський журнал. -
2008. - №4(49). - С.95-96Компендиум 2004 – лекарственные препараты /
Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. - К.: Мо-
рион. - 2004. - С.230-231, 1041, 1134-1135(57) 1. Фармацевтична композиція у формі вагіна-
льних супозиторіїв з вмістом хлоргексидину біглю-
конату та поліетиленоксидної основи, яка **відріз-
няється** тим, що додатково містить флуконазол
при наступному співвідношенні компонентів
(мас.%):

флуконазол	2,25-2,75
хлоргексидину біглюконат	1,80-2,20
поліетиленоксидна основа	решта.

2. Фармацевтична композиція за п.1, яка **відрізня-
ється** тим, що поліетиленоксидна основа містить
поліетиленоксид-1500 та поліетиленоксид-400 у
співвідношенні 19:1.3. Фармацевтична композиція за п.1 або п.2, яка
відрізняється тим, що містить компоненти при
наступному співвідношенні (мас.%):

флуконазол	2,5
хлоргексидину біглюконат	2,0
поліетиленоксид-1500	90,75
поліетиленоксид-400	4,75.

Винахід відноситься до фармації та медицини,
а саме до лікувально-профілактичних засобів у
формі вагінальних супозиторіїв.

На вітчизняному фармацевтичному ринку
представлений обмежений спектр лікарських пре-
паратів у формі супозиторіїв для лікування канди-
дозних інфекцій урогеніталіїв, а наявні лікарські
форми представлені, в основному, лікарськими
препаратами закордонного виробництва з високою
вартістю. Упровадження на фармацевтичний ри-
нок та в медичну практику нового вагінального
засобу з фунгіцидною активністю надасть можли-

вість підвищити ефективність лікування вульвова-
гінальних кандидозів та вагінітів шляхом спрямо-
ваної місцевої дії, а також розширити арсенал ва-
гінальних супозиторіїв та їх доступність для
населення України. В аспекті викладеного обумо-
влена актуальність та перспективність створення
нового вагінального препарату у формі супозитори-
їв з фунгіцидною активністю, які відповідають умо-
вам сучасної гінекології.

Відомий препарат еконазол у формі супозито-
ріїв [Компендиум Лекарственные препараты 2004,
Под. ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова, Киев,

(13) C2

(11) 91423

(19) UA

«Морион», С.307.] Еконазол - протигрибковий засіб широкого спектру дії для місцевого застосування. Проявляє фунгіцидну та бактеріальну дію. Активний проти дерматофітів, дріжджових та пліснявих грибків, а також деяких грам позитивних бактерій. Показаний при лікуванні вульвовагінальних мікозів (молочниці).

До недоліків еконазолу можна віднести можливу негативну побічну дію при застосуванні: печія, свербіння, подразнення та гіперемія шкіри, кропивниця, сухість, тощо.

Відомий протигрибковий засіб флуконазол [Компендиум Лекарственные препараты 2004, Под. ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова, Киев, «Морион», С.270.], що випускається у формі таблеток, капсул, розчинів для ін'єкцій та ін фузій, сиропу. Флуконазол має виражену протигрибкову дію. Активний у відношенні до різних штамів *Candida alb.*, *Cryptococcus neoformans*, *Microsporium spp.*, *Trichophytum spp.*, а також у відношенні до збудників ендемічних мікозів. Флуконазол показаний при різних інфекціях, викликаних кандидами, включаючи інфекції черевини, ендокарду, очей, дихальних та сечовивідних шляхів. Застосовується для лікування та профілактики вагінальних кандидозів (гострих і рецидивуючих) і забезпечує терапевтичний ефект вже після одноразового прийому препарату перорально у дозі 150мг.

Проте застосування флуконазолу може викликати нудоту, біль у животі, діарею, метеоризм, шкірний сип, головний біль, анафілактичні реакції, гепатотоксичні ефекти. Флуконазол проявляє суто протигрибкову дію і не має антисептичних властивостей, бажаних при лікуванні та профілактиці вагінальних інфекцій.

Відомий також антисептичний засіб гексикон у формі вагінальних супозиторіїв на поліетиленоксидній основі [Компендиум Лекарственные препараты 2004, Под. ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова, Киев, «Морион», С.230, 231.]. В якості активної речовини препарат містить Хлоргексидину біглюконат, що має швидку виражену протимікробну дію на грампозитивні та грамнегативні мікроорганізми. Гексикон показаний для профілактики захворювань, що передаються статевим шляхом, та лікування таких гінекологічних захворювань, як кольпіт, ерозія шийки матки, свербіння вульви.

Побічні ефекти гексикону полягають у можливому виникненні алергічних реакцій та місцевого свербіння після введення супозиторія.

Недоліком препарату можна вважати відсутність вираженої протигрибкової дії, доцільної при лікуванні більшості гінекологічних захворювань.

Завданням винаходу є створення нової фармацевтичної композиції у формі вагінальних супозиторіїв шляхом введення до її складу флуконазолу у ефективній дозі, що забезпечує широкий спектр протимікробної та протигрибкової дії засобу, обумовлює виникнення неочевидного ефекту взаємної потенціюючої дії компонентів, що дозволяє зменшити вміст флуконазолу у засобі та мінімізувати небажану побічну дію.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що фармацевтична композиція у формі супозиторіїв з вмістом хлоргексидину біглюконату та поліетиленоксидної основи згідно з винаходом додатково містить флуконазол при наступному співвідношенні компонентів (мас.%):

флуконазол	2,25-2,75
хлоргексидину біглюконат	1,80-2,20
поліетиленоксидна основа	решта.

Винаходом також передбачено, що поліетиленоксидна основа містить поліетиленоксиду-1500 та поліетиленоксиду-400 у співвідношенні 19:1.

У відповідності з винаходом оптимальний варіант заявленої композиції має наступний склад (мас.%):

флуконазол	2,5
хлоргексидину біглюконат	2,0
поліетиленоксид-1500	90,75
поліетиленоксид-400	4,75.

Введення до складу заявленої композиції флуконазолу забезпечує виражену протигрибкову дію, розширюючи спектр фармакологічної активності засобу. Проведені авторами дослідження довели виникнення неочевидної синергічної взаємopotенціюючої дії флуконазолу та хлоргексидину біглюконату. Специфічна активність цих компонентів у складі заявленої композиції виявилася вищою за активність окремо взятих компонентів.

Ефективні дози таблетованого флуконазолу, що застосовується традиційно при лікуванні вагінальних кандидозів, досить високі і можуть викликати негативну побічну дію, зокрема через гепатотоксичність флуконазолу. Заявлена композиція включає флуконазол у зменшеній дозі при збереженні високої ефективності дії внаслідок згаданого вище синергізму діючих речовин композиції. Крім того виготовлення композиції у формі супозиторіїв обумовлює місцеву дію флуконазолу, виключаючи його системний вплив на всі органи, який спостерігається при пероральному прийомі таблетованого флуконазолу. Зменшення дози флуконазолу у складі заявленого засобу мінімізує його токсичність.

Зниження вмісту флуконазолу у складі заявленої композиції від 2,25мас.% призводить до зниження терапевтичної активності засобу вцілому. Збільшення вмісту флуконазолу понад 2,75мас.% може викликати небажану побічну дію. Оптимальний вміст флуконазолу - 2,25мас.%.

Іншу діючу речовину - хлоргексидину біглюконат вводять до складу заявленої композиції у вигляді 20% водного розчину. Вміст хлоргексидину біглюконату, менший за 1,8мас.%, викликає звуження спектру дії та зниження активності засобу. При збільшенні вмісту хлоргексидину біглюконату у складі заявленої композиції понад 2,2мас.% спостерігається порушення технології виробництва супозиторіїв та порушення якості готової продукції, зокрема зниження температури затвердіння супозиторіїв. Оптимальний вміст хлоргексидину біглюконату - 2,0мас.%.

Склад поліетиленоксидної основи заявленого засобу вибраний експериментальним шляхом, виходячи з засад забезпечення високого рівня терапевтичної активності засобу, створення умов

для виникнення синергічності діючих речовин та відповідності одержаних супозиторіїв вимогам Державної фармакопеї України (ДФУ). В результаті досліджень було встановлено, що зазначеним умовам відповідає супозиторна основа з вмістом поліетиленоксиду-1500 та поліетиленоксиду-400 у співвідношенні 19:1. Дана основа також забезпечує ефективну адсорбцію виділень при вульвовагінальному кандидозі за рахунок достатньої осмотичної активності заявленої складу основи.

Якісний та кількісний склад заявленої фармацевтичної композиції є новим, не відомим з джерел інформації. При поєднанні компонентів у лікарський формі супозиторіїв спостерігається неочевидний ефект взаємного потенціювання дії компонентів, що надало змогу зменшити вміст флуконазолу у складі заявленої композиції при збереженні її високої ефективності та мінімізації небажаної побічної дії.

Винахід здійснюють наступним чином: необхідну кількість флуконазолу розчиняють при нагріванні у відміряній кількості поліетиленоксиду-400 і одержують концентрат. Далі при заданій температурі готують супозиторну основу. Необхідну кількість поліетиленоксиду-1500 і поліетиленоксиду-400 перемішують у реакторі до повного розчинення компонентів та отримання однорідною маси. Отриманий раніше концентрат з флуконазолом вводять до приготованої супозиторної основи при заданій температурі та безперервному перемішуванні. Далі в супозиторну масу з флуконазолом вводять розчин хлоргексидину біглюконату, після чого супозиторну масу гомогенізують при постійному перемішуванні, заданій температурі та під вакуумом. Виливання супозиторіїв проводять у контурні чарунки. Після наповнення та запаювання стрічку з супозиторіями охолоджують до повного затвердіння останніх.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1.

Для одержання вагінальних супозиторіїв згідно з заявленою фармацевтичною композицією 50,0г флуконазолу та 95,0г поліетиленоксиду-400 змішували при нагріванні. Одночасно 1815,0г поліетиленоксиду-1500 розплавляли при нагріванні та постійному перемішуванні суміші. Обидва розплави змішували для отримання супозиторної маси, після чого до суміші додавали розчин хлоргексидину біглюконату та перемішували до повної однорідності. (Кількісні значення компонентів приведені без урахування технологічних втрат). В результаті виливання супозиторної маси одержали 1000 супозиторіїв масою 2,00г наступного оптимального складу (г):

флуконазолу	0,05
хлоргексидину біглюконату	0,04
поліетиленоксиду-1500	1,815
поліетиленоксиду-400	0,095.

Приклад 2.

Дію заявленої фармацевтичної композиції вивчали методом дифузії в агар, згідно з ДФУ. В якості тест-штамів використовували еталонні штами з типової американської колекції культур мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, гриб роду *Candida albicans*, гриб з групи аскоміцетів *Aspergillus niger* і гриб-дерматофіт *Trichophyton rubrum*. Живильне середовище - агар Сабуро розплавляли, охолоджували до температури 45°C і контамінували суспензіями згаданих культур. Мікробне навантаження складало $1 \cdot 10^7$ КУО/мл. У шарі живильного агару робили лунки діаметром 8мм. Досліджувані зразки вносили до лунок по 0,2мл за допомогою стерильних шприців. Після внесення заявленої композиції чашки Петрі витримували при кімнатній температурі 1 годину, а потім поміщали в термостат та інкубували при температурі 37°C протягом 18-24 годин. Після закінчення інкубації заміряли діаметр затримки зросту мікроорганізмів біля лунок з заявленою композицією. Результати дослідження представлені в таблиці.

Таблиця

Вплив заявленої композиції на культури патогенних мікроорганізмів у порівнянні з референс-препаратами

Культури тест-штамів мікроорганізмів	Зони затримки росту мікроорганізмів, мм		
	Заявлена композиція	Супозиторії вагінальні гексикон	Супозиторії вагінальні еконазол
<i>Staphylococcus aureus</i>	41,0±1,60	30,7±0,93	24,3±0,92
<i>Bacillus subtilis</i>	40,3±1,85	28,2±1,67	19,2±1,67
<i>Escherichia coli</i>	33,0±1,61	28,7±2,3	-
<i>Candida albicans</i>	72,7±0,93	21,0±1,60	51,3±0,86
<i>Aspergillus niger</i>	60,5±1,13	-	47,0±1,60
<i>Trichophyton rudrum</i>	52,0±1,60	-	33,3±1,25

Аналіз даних таблиці 1 свідчить про те, що заявлена композиція проявляє високу фунгіцидну та антибактеріальну активність у порівнянні з референт-препаратами. Показники зон затримки росту заявленої композиції відносно культур мікроорганізмів суттєво перевищують показники супозиторіїв гексикон та супозиторіїв еконазол. На відміну від

препарату гексикон заявлена композиція виявляє пригнічуючу дію відносно *Aspergillus niger* та *Trichophyton rudrum*, та проявляє активність щодо *Escherichia coli*, чим відрізняється від супозиторіїв еконазол. Важливо, що заявлена композиція проявляє активність у відношенні більш широкого кола

патогенних мікроорганізмів, ніж вибрані препарати порівняння.

Таким чином, заявлено нову ефективну, малотоксичну композицію у формі вагінальних супозиторіїв, яка може знайти широке застосування при лікуванні та профілактиці запальних гінекологічних захворювань, викликаних широким спектром пато-

генних мікроорганізмів. Новий засіб дозволяє досягти ефективної терапевтичної дії при мінімальному вмісті діючих речовин та суттєво скоротити термін лікування.

Заявлена композиція може бути одержана на хіміко-фармацевтичних підприємствах з використанням стандартного обладнання.