



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **88446** (13) **C2**  
(51) **МПК (2009)**  
**A61K 31/375**  
**A61P 15/02 (2009.01)**  
**A61P 31/10 (2009.01)**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) ПРЕПАРАТ, ЩО МІСТИТЬ АСКОРБІНОВУ КИСЛОТУ, ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ВАГІНАЛЬНИХ ГРИБКОВИХ ІНФЕКЦІЙ**

1

(21) a200600565  
(22) 21.05.2004  
(24) 26.10.2009  
(86) PCT/EP2004/005559, 21.05.2004  
(31) 03077314.7  
(32) 22.07.2003  
(33) EP  
(46) 26.10.2009, Бюл.№ 20, 2009 р.  
(72) МАЙЛЛАНД ФЕДЕРІКО, ІТ/ІТ  
(73) ПОЛІХЕМ С.А., LU  
(56) JP 2000 169370 A, 20.06.2000 (реферат) / PATENT ABSTRACTS OF JAPAN. - vol. 2000, no. 09. - 13.10.2000  
JP 01 125306 A, 17.05.1989 (реферат) / PATENT ABSTRACTS OF JAPAN. - vol. 013, no. 372 (C-627). - 17.08.1989  
EP 1153605 A, 14.11.2001  
US 4229430 A, 21.10.1980  
US 5631001 A, 20.05.1997  
DE 29900513 U, 10.08.2000  
RU 2 150 935 C, 20.06.2000  
HU 200 004 976 A, 28.10.2002 (реферат)  
FORTIS A.A. / Adherence of Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae and Candida albicans to human buccal epithelial cells, from healthy persons and HIV carriers, under the influence of Broncho Vaxom in vitro and ascorbic acid in vivo // APMIS: ACTA PATHOLOGICA, MICROBIOLOGICA, ET IMMUNOLOGICA SCANDINAVICA. - DENMARK, vol. 106, no. 4. - 04.1998. - P. 441-448  
EP 0527241 A, 17.02.1993  
(57) 1. Використання аскорбінової кислоти або її фізіологічно прийнятної солі для одержання препарату для профілактики та лікування вагінальних грибкових інфекцій, яке **відрізняється** тим, що вказаний препарат призначений для місцевого застосування, і тим, що вказаний препарат вводять після завершення стандартного лікування проти бактеріальних, грибкових чи протозойних інфекцій.  
2. Використання за п. 1, де вказаний препарат вводять після завершення стандартного лікування одним або більше антибактеріальними агентами.  
3. Використання за будь-яким з попередніх пунктів, де вказані антибактеріальні агенти вибрані з класів

2

антибактеріальних/антибіотиків, антитрихомонад і/або антигрибкових агентів.  
4. Використання за будь-яким з попередніх пунктів, де вказані антибактеріальні агенти вибрані з міконазолу і метронідазолу.  
5. Використання за будь-яким з попередніх пунктів, де вказаний препарат містить аскорбінову кислоту від 0,1 до 25 %, щодо загальної вагової кількості препарату.  
6. Використання за п. 5, де вказаний препарат містить аскорбінову кислоту від 0,5 до 15 %, переважно від 1,0 до 10 %, відносно загальної вагової кількості препарату.  
7. Використання за будь-яким з попередніх пунктів, де вказана грибкова інфекція - рецидивна.  
8. Використання за будь-яким з попередніх пунктів, де вказана грибкова інфекція є суперінфекція.  
9. Використання за будь-яким з попередніх пунктів, де вказана грибкова інфекція викликана Candida albicans.  
10. Використання за будь-яким з попередніх пунктів, де вказана аскорбінова кислота - єдиний активний компонент, що містить препарат.  
11. Використання за будь-яким з попередніх пунктів, де вказаний препарат містить загальновживані наповнювачі і/або ад'юванти.  
12. Використання за будь-яким з попередніх пунктів, де препарат містить аскорбінову кислоту у одиничних дозуваннях, придатних для такого застосування, від 10 до 500 мг/день.  
13. Використання за будь-яким з попередніх пунктів, де вказаний препарат знаходиться у формі, придатній для зовнішнього застосування до зовнішніх геніталій, для введення у вагіну.  
14. Використання за будь-яким з попередніх пунктів, де вказаний препарат може бути у формі: крему, мазі, гелю, лосьйону або піни для застосування на будь-якій шкірі або для вагінального застосування; крім того, може бути у формі таблеток, вагінального супозиторія, капсул для вагінального застосування; також можливі форми для уповільненого танення, призначеного для пролонгованого вивільнення активного начала.

(13) **C2**  
(11) **88446**  
(19) **UA**

Даний винахід стосується композицій, що містять аскорбінову кислоту або її фізіологічно прийнятну сіль як єдиний активний компонент для виготовлення лікарського препарату, або медичного пристрою, або санітарного виробу, що використовуються для запобігання грибкових рецидивів інфекції або грибкових суперінфекцій у пацієнтів групи ризику.

Кандидоз, також названий стоматитом (пліснявка), є грибкова, або дріжджовий грибок, інфекція, викликана *Candida albicans*. Хоча *Candida* часто є присутня у роті і шлунково-кишковому тракті, вона зазвичай не заподіює хворобу в людях зі здоровими імунними системами. У людей з ослабленою імунною системою, однак, вона часто переростає у захворювання, продукуючи характерне щільне, білясте покриття.

Незважаючи на те, що кандидоз зазвичай обмежується в своєму розповсюдженні ротом, він може поширитися на стравохід та інші частини шлунково-кишкового тракту, на дихальну систему, ставлячи більш серйозні проблеми. Стравохідний (шлунковий) кандидоз, наприклад, може бути надзвичайно незручним, роблячи ковтання утрудненим і прийняття їжі болючим або, у деяких випадках, неможливим.

Інша загальновідома локалізація грибкових інфекцій спостерігається у генітальному тракті обох осіб, як чоловічої так і жіночої статі, з вульвовагінальним або таким, що відноситься до чоловічого полового члена, кандидозом. Загальновідомі грибкові інфекції шкіри включають дерматофітоз, головним чином на волосистій частині шкіри голови, на волосистій шкірі і поприлих областях.

Рецидивний вульвовагінальний кандидоз (WC) може бути визначений внаслідок принаймні чотирьох мікологічних підтверджених симптоматичних нападів за попередні 12 місяців з виключенням іншого загальновідомого вагінального патогенного фактора. Резистентні вагінальні грибкові дріжджі не можуть бути причиною рецидивного WC. Партнер чоловічої статі повинний бути досліджений на присутність стосовної до чоловічого полового члена колонізації *Candida*, хоча не було підтверджено, що лікування чоловіків запобігає рецидиву у жінок.

Якби там не було, а локалізація патогенного рецидивного кандидоза - важка проблема. Пацієнти часто страждають від депресії. Вони можуть уже мати або виявити психічні проблеми в результаті їхньої хвороби. Правильний діагноз життєво важливий, і пацієнти повинні сприяти уникненню можливих прискорюючих факторів, хоча вони можуть бути не очевидними. Фізичний огляд, обстеження, вивчення для виключення цукрового діабету (і можливо ВІЧ інфекції), та мікологічне дослідження є істотними і, якщо можливо, повинні бути виконані, у випадку коли пацієнт має симптоми, але не проходить ніякого лікування [див. Denning D.W., BMJ 1995; 310:1241-1244]. У минулому клініцисти часто приписували рецидивний вагінальний кандидоз повторному щепленню полового тракту від стійкого інтестинального шлун-

ково-кишкового басейну. Ця віра базувалася на виявленні, що пацієнти часто накопичують в собі той же самий штам *C.albicans* у полових і кишкових трактах. З іншого боку, скорочення кишкової колонізації мікроорганізмів *C.albicans* в результаті орального прийому нистатину, не може запобігати повторенню симптомів вагінальної інфекції. Безсимптомна колонізація чоловічого полового тракту штамом *C.albicans* приблизно в чотири рази більш аналогічних в партнерах інфікованих жінок. Роль сексуальної передачі у вагінальному зараженні - невідома, і місцево(локальне) або оральне лікування партнера чоловіка, не запобігає рецидиву у жінки. Яким би не було джерело вагінальної повторної інфекції або рецидиву, жінки з рецидивним кандидозом відрізняються від жінок з нечастими нападами, будучи не в змозі виносити невеликі кількості повторно введених або збережених організмів у половому тракті. Більшість пацієнтів з рецидивним кандидозом може обходитись періодичним профілактичним лікуванням одиничною дозою або багаторазовими дозами протигрибкового засобу, застосовного місцево чи орально, для запобігання симптоматичних нападів.

Пацієнти з рецидивним кандидозом часто звертаються до домашніх засобів, типу вагінальних йогуртових зрошувальних або спеціальних дієт, і деякі жінки одержують деяку користь від цього. Інші загальні міри, рекомендовані для запобігання кандидозу, включають носіння вільної відповідної нижньої бавовняної білизни і уникають носіння колготок взагалі. Ефективність цих заходів невелика. Аналогічно, невелику наукову підтримку має припинення орального прийому протизаплідних пігулок. У перспективних контрольованих дослідженнях у жінок з рецидивним вульвовагінальним кандидозом був одержаний благотворний ефект під час профілактичного довгострокового орального введення похідних імідазолу, але після відміни препарату зазвичай цей рецидив був. З-за ризику гепатотоксичності необхідно дуже обережно добирати пацієнтів для довгострокової терапії і піддаючи вищевказаних пацієнтів такому лікуванню треба уникати небезпеки.

Аскорбінова кислота дуже добре відома в мистецтві врачування [див. Martindale, The complete drug reference, 33rd edition, S.C. Sweetman Ed., Pharmaceutical Press 2002]. Аскорбінова кислота (Вітамін С), водорозчинний вітамін, є дуже важливим для синтезу колагена і міжклітинного матеріалу. Коли харчовий раціон не повноцінний, розвивається недостатність вітаміну С. У дорослих це трапляється рідко, але може спостерігатися у дітей, алкоголіків, або у людей літніх. Дефіцит веде до дуже добре визначеного синдрому, відомому як цинга (авітаміноз С). Це характеризується ломкістю капілярів, кровотечами (особливо з маленьких кровоносних судин і ясен), нормоцитарною або макроцитарною анеміями, хрящевими та кістковими ушкодженнями, та повільним загоєнням ран. Аскорбінова кислота використовується в лікуванні і запобіганні дефіциту вітаміну С. Вона повністю

змінює симптоми дефіциту. Зазвичай вона приймається через рот, переважно, у формі таблеток або капсул, а дітям вона дається у формі підходящого фруктового соку, типу помаранчового соку або такого як чорна смородина чи сиропу шипшини. Водорозчинні солі аскорбінової кислоти можуть бути введені парентерально або підшкірно. Терапевтично, вітамін С також використовується після хірургічних утручань, як ад'ювант хелатоутворюючого агенту, для покращення виведення препаратів заліза, або у сполученні з композиціями заліза, для покращення розсмоктування при оральному прийманні заліза, для більш швидкого загоєння переломів кісток, і як загальний тонік. Більш високі дози вітаміну С рекомендуються як профілактичний засіб проти застуди і для прискорення загоєння ран. Аскорбінова кислота використовується як антиоксидант у виробництві фармацевтичної продукції й у харчовій промисловості.

Благотворний ефект терапії "мегадозами" аскорбінової кислоти був заявлений для екстраординарного числа патологічних станів, включаючи астму, атеросклероз, рак, психіатричні розлади, безплідність і остеопороз, але тут - невелике свідчення реальної ефективності.

Благотворний ефект вагінального застосування аскорбінової кислоти був заявлений [див., патент США 5371107] в лікуванні або профілактиці деяких бактеріальних інфекцій, де рН, що знижує ефект аскорбінової кислоти, грає роль у інгібуванні бактеріального росту штамів подібних *Gardnerella* або *E. coli* [див. Petersen E., Gyne 3, 1998], відповідальних за інфекції, подібні бактеріальному вагінозу. Аналогічно, благотворний ефект вагінального застосування аскорбінової кислоти був заявлений при лікуванні деяких вагінітів вірусного походження, хоча механізм цього ефекту не був ясно зрозумілий. З іншого боку, вагінальне застосування аскорбінової кислоти служить протипоказанням у вагінальних грибкових інфекціях, тому що це вважається марним або потенційно небезпечним процесом, оскільки гриби взагалі і *Candida* spp. зокрема, на відміну від бактерій, можуть легко рости в кислотному середовищі [див. Vagi C, Taurus Pharma GmbH, Germany, Gebrauchsinformation]. Крім того, навіть коли орально вводиться з їжею, будь-який ефект аскорбінової кислоти на резистентність, взятий на експериментальний нирковий кандидоз у пацюків, був непереконаливий, будучи ясно вираженим у дуже низькій дозі, але зникаючий на рівні більш високих доз [див. Rogers TJ, J Nutr. 1983; 113 (1): 178-83].

Як не дивно, місцеве використання аскорбінової кислоти, не зважаючи на те, що вона не виявляє активної дії або навіть погіршує стан під час протікання гострого вагінального кандидоза чи інших грибкових інфекцій, було дуже активним в запобіганні грибкової реінфекції або суперінфекції, коли вона застосована після завершення успішного стандартного лікування пацієнта протигрибовими засобами чи антибіотиками. Цей феномен приводить до такого відкриття, що аскорбінова кислота, будучи позбавлена безпосереднього ефекту на грибові клітини у їх вегетативній формі, створює непридатне середовище для проростання нових вегетативних форм з грибкових спор, що

ніколи не викладалося і не пропонувалося попереднім рівнем знань.

У пацієнтів, які піддавались стандартному терапевтичному лікуванню метронідазолом (трихололом) (при вагінальному трихомонозі чи бактеріозі), метронідазолом або міконазолом (при вагінальному кандидозі), аскорбінова кислота призначалась після знищення збудника інфекції і була здатна запобігти грибковій реінфекції чи суперінфекції у пацієнтів підвищеного ризику.

Об'єктом даного винаходу є використання аскорбінової кислоти або її фізіологічно прийнятної солі для одержання лікарських засобів для запобігання та лікування грибкових інфекцій.

Більш докладно, об'єктом винаходу є використання аскорбінової кислоти або її фізіологічно прийнятної солі для одержання лікарських засобів для запобігання та лікування рецидивів грибкових інфекцій (тобто повторна інфекція, викликана тим же самим патогенним агентом) або суперінфекцій (тобто повторна інфекція, викликана іншим (відмінним) патогенним агентом). Напівтверді або рідкі препарати аскорбінової кислоти у формі крему, мазі, гелю, лосьйона, піни або розчину для полоскання рота, в яких вміст аскорбінової кислоти від 0.1 до 25ваг.%, більш переважно від 0.5 до 15ваг.%, найбільше переважно від 1.0 до 10%, є найбільш підходящими для запобігання грибковій реінфекції або суперінфекції волосистої частини шкіри голови, шкіри або вагіни, коли застосована після стандартного лікування пацієнта протигрибовими засобами чи антибіотиками. Тверді препарати у формі вагінальних супозиторіїв, таблеток або свічок із вмістом аскорбінової кислоти від 10 до 1000мг на одиничну дозу, більш переважно від 50 до 500мг на одиничну дозу, найбільше переважно від 100 до 400мг на одиничну дозу, є придатними для запобігання грибкової вагінальної реінфекції чи суперінфекції у разі застосування їх після стандартного лікування протигрибовими засобами чи антибіотиками пацієнтів підвищеного ризику.

Фармацевтичні композиції можуть бути одержані звичайними методами, використовуючи сумісні ексципієнти та фармацевтично прийнятні носії, і можуть містити, у комбінації, інші активні компоненти з додатковою або, у будь-якому випадку, корисною активністю. Приклади цих композицій, одержаних відповідно до даного винаходу, включають: крем, мазь, гель, лосьйон або піна для будь-якої шкіри (включаючи, але не обмежуючи зовнішніми геніталіями, волосистою частиною шкіри голови, попліми областями) чи вагінального застосування; крім того таблетки, вагінальні супозиторії, капсули для вагінального застосування; можливі форми для сповільненого плавлення, призначені для пролонгованої дії активного начала; розчин для полоскання рота і т.д.

Фармацевтичні композиції та їх використання по даному винаході будуть тепер більш повно описані наступними прикладами. Однак, повинно бути відзначено, що подані приклади ілюструють, але ніяк не обмежують заявлений об'єкт.

#### Приклад 1

Одержання гелю, що має наступний склад компонентів ваг/ваг. %:

L-аскорбінова кислота	7.1%
Гліцерин	5.0%
Гідрований лецитин	1.0%
Холестерин	0.26%
Ксантанова смола	1.0%
Гідроксietил целюлоза	0.7%
Натрій метилпарабен	0.37%
Натрій пропілпарабен	0.04%
Імідазолідиніл сечовина	0.21%
Динатрій EDTA	0.1%
Дистильована вода	84.22%

Лецитин і холестерин розчиняли при 45-50°C у мінімальній кількості етилового спирту. Цей розчин диспергували при перемішуванні у водному розчині, що містить аскорбінову кислоту, гліцерин, динатрій EDTA, натрій парабенати. Після випарювання розчинника, компоненти, що залишаються, додавалися при перемішуванні. Отриманий гель мав білий, прозорий, гомогенний вид навіть після тривалого збереження. При застосуванні до шкіри чи введенні у вагіну за допомогою аплікатора, гель здатний вивільняти аскорбінову кислоту протягом багатьох годин, таким чином створюючи тонкий шар дисперсної аскорбінової кислоти на непошкодженій застосовній поверхні.

#### Приклад 2

Препарат у формі вагінальної таблетки має такі компоненти у наступному ваговому співвідношенні:

L-аскорбінова кислота	250мг
Кремнійорганічна смола	10мг
Моногідрат лактози	690мг
Гідроксипропілметилцелюлоза 2910	40мг
Стеарат магнію	10мг.

Виготовлення було здійснено шляхом попереднього гранулювання активного компонента, змішування та пресування стандартними методами. Спочатку, покрити кремнієм аскорбінову кислоту і лактозу змішували протягом 10 хвилин у міксері, змочували розчином гідроксипропілметилцелюлози 2910 у воді і гранулювали протягом 10 хвилин. Після висушування протягом 12 годин, дрібнозернистий гранулят був просіяний. Під час просівання додавалися лактоза та магній і суміш перемішували протягом 10 хвилин у корозійно стійкому сталевому барабані, у режимі руху. Після цього суміш була спресована. Отримані таблетки мали вигляд білої і гомогенної маси навіть після тривалого збереження. Після введення у вагіну, таблетки були здатні вивільняти аскорбінову кислоту протягом багатьох годин, таким чином створюючи тонкий шар дисперсної аскорбінової кислоти по всій вагінальній слизистій оболонці.

#### Приклад 3

Розчин для полоскання рота одержують використовуючи наступну композицію компонентів у такому ваговому співвідношенні:

L-аскорбінова кислота	250мг
Натрій карбоксиметилцелюлоза	150мг
Сахарин натрію (натрій імід ортосольфобензойної кислоти)	10мг
Ароматизатор малини	150мг
Сахароза	4500мг.

Водний розчин сахарину натрію і сахарози одержували у корозійно стійкому сталевому змішувачі при перемішуванні при 70°C. Потім сахарозу й аскорбінову кислоту завантажували у вакуумний гранулятор-ексікатор ротогранулятора і гранулювали розпиленням попередньо приготованого розчину. Готовий продукт висушували під вакуумом. Нарешті, гранулят подавали у корозійно стійкий сталевий V-подібний міксер і при перемішуванні додавалися натрій карбоксиметилцелюлоза і ароматизатор.

Отриманий порошок мав вигляд білої і гомогенної маси навіть після тривалого збереження. Порошок розділяли на дози і герметично запечатували термічним методом у пакетики з папероалюмінієвого поліетилену.

Після додавання до порошку 50мл води утворювався імпровізований розчин. Розчин, що використовували для полоскання рота, здатний створювати тонкий дисперсний шар аскорбінової кислоти у виді плівки на слизистій оболонці рота.

#### Приклад 4

Сорок жінок з гострим рецидивним вагінальним кандидозом піддалися наступній профілактичній терапії аскорбіновою кислотою. Найважливіші критерії для включення у цю групу були: дорослі жінки в родючому віці (18-50);  $\geq 3$  епізоди гострого вагінального кандидоза за минулі 12 місяців; гострий вагінальний кандидоз за минулі 14 днів; ліквідація осередків інфекції Candida (нове обстеження) після відповідного лікування міконазолом. Критеріями виключення були: серйозні вагінальні інфекції; позитивність ВІЧ; діабет; вагітні жінки. Проект був подвійним сліпим, паралельним групам порівняння плацебо.

Після завершення стандартного лікування міконазолом, усі респонденти (пацієнти зі знищеною Candida наприкінці лікування) були призначені безвибірковим методом до стандартизованого профілактичного вагінального застосування аскорбінової кислоти (у формі гелю, що містить 7.1% аскорбінової кислоти як єдиний активний компонент, тієї ж самої композиції відповідно до Прикладу 1, або до застосування невідмітного плацебо. Продукт був застосований один раз щодня ввечері, перед тим, як лягати спати, протягом 6 послідовних днів. 6-денний цикл був повторений щомісяця протягом 6 послідовних місяців, починаючи з першого місяця безпосередньо після сліпого відбору пацієнтів; протягом наступних 5 місяців терапевтичний цикл з аскорбіновою кислотою починали у день після завершення менструального циклу. Первинним результатом вивчення було виявлення епізодів реінфекції Candida, підтвердженої свіжою експертизою вагінального мазку. У випадку реінфекції, додатково до стандартного лікування міконазолом проводили подальшу обробку аскорбіновою кислотою, що було проведено негайно після підтвердження мікробіологічного знищення. Усі пацієнти в групі аскорбінової кислоти закінчили дослідження, 2 пацієнта групи плацебо були втрачені для подальших досліджень. Результати показали 15 епізодів реінфекції в групі аскорбінової кислоти (гостра інфекція: стійка норма = 0.75/6 місяців) у порівнянні з 25 епізодами в групі плацебо (гостра інфекція: стійка норма = 1.38/6 місяців). У цьому дослідженні коефіцієнт захисту аскорбіновою кислотою проти реінфекції Candida дорівнював 46%.

## Приклад 5

Двісті пацієнтів з негативною мікробіологією їхньої вагінальної проби після стандартного лікування метронідазолом були включені в контрольоване вивчення, націлене на оцінку здатності аскорбінової кислоти запобігати суперінфекції *Candida* у цих пацієнтів.

Вивчення було рандомізованим, подвійним сліпим, паралельні групи проти плацебо. Таке ж активне лікування, 6-денний курс вагінальних таблеток, що містять 250мг покритої кремнієм аскорбінової кислоти відповідно до Приклада 2, давався

один раз щомісяця протягом 3 місяців, починаючи після менструацій. Плацебо було невідмітним від активної обробки (лікування).

Дев'яносто п'ять пацієнтів у активній групі і відповідно 92 у групі плацебо закінчили вивчення і були включені в аналіз ефективності.

Результати показали суперінфекцію *Candida* у 14 пацієнтів (15%) групи плацебо і відповідно у 9 пацієнтів (9%) активної групи. Коефіцієнт захисту аскорбінової кислоти проти суперінфекції *Candida* в цьому експерименті був 40%.