



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **98227** (13) **C2**  
(51) МПК

**A61K 9/02** (2006.01)  
**A61K 31/415** (2006.01)  
**A61K 31/7056** (2006.01)  
**A61K 31/4196** (2006.01)  
**A61K 36/72** (2006.01)  
**A61P 15/02** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2010 13756</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Степанова Катерина Олександрівна (UA), Должикова Олена Вікторівна (UA), Малоштан Людмила Миколаївна (UA), Левачкова Юлія Валентинівна (UA), Чушенко Валентина Миколаївна (UA), Ярних Тетяна Григорівна (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>19.11.2010</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,</b> вул.Пушкінська, 53, м.Харків, 61002, Україна (UA)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.04.2012</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: UA 201003376 A, 10.08.2010 CN 1 634 950 A, 06.07.2005 US 2006/0140990 A1, 29.06.2006 US 5 985 319 A, 16.11.1999 WO 90/07325 A, 12.07.1990
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>26.04.2011, Бюл.№ 8</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.04.2012, Бюл.№ 8</b>	

## (54) ЗАСІБ У ФОРМІ ПЕСАРІЇВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

### (57) Реферат:

Винахід належить до фармації, зокрема до лікарських засобів у формі вагінальних супозиторіїв (песаріїв), і призначений для лікування вульвовагінальних інфекцій різної етіології. До складу засобу входять кліндаміцину фосфат, метронідазол, дексаметазон, флуконазол та обліпіхова олія.

UA 98227 C2



Винахід належить 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, грибових 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 урогенітальних 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 обліпихову олію 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
обліпихова олія	5,62-6,88
формоутворююча основа	решта.

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

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

Задача винаходу 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.

Поставлена задача вирішується таким чином, що засіб у формі песаріїв для лікування інфекційно-запальних гінекологічних захворювань з вмістом кліндаміцину фосфату, метронідазолу, дексаметазону, обліпихової олії та формоутворюючої основи згідно з винаходом 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
обліпихова олія	5,62-6,88
формоутворююча основа	решта.

У відповідності з винаходом 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
обліпихова олія	0,18-0,22
формоутворююча основа	до 3,2.

Дослідним шляхом доведено, що новий засіб має виражену антимікробну та протигрибкову дію відносно 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 грибових стеролів, має специфічну дію на грибові ферменти, залежні від цитохрому P450, активний відносно 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 винаходом у заявленому засобі знижено у 53,5-54,1 разу у порівнянні з прототипом 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 спектра 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 потенціюючою 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 обліпихової 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.

Як супозиторна основа 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  $50 \pm 1$  °C на водяній бані. Задану кількість метронідазолу розтирають у ступці, додають дексаметазон, кліндаміцину фосфат та флуконазол. Після додавання кожного компонента суміш розтирають і перемішують. Потім додають обліпихову 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.

Винахід 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 обліпихової олії, 253 г ПЕО-400, 195 г твіну-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  $50 \pm 1$  °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, перемішали. Одержану масу ввели до розтопленої напівохолодженої 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
обліпіхова 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, *Pichia anomala* 40, *Kluyveromyces lactis* F 116. Мікробна наважка складала  $10^7$  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 прототипом 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

Продовження таблиці 1

Cryptococcus neoformans ATCC 32609	19,18 ± 0,43	x
Candida intermedia ATCC 14439	22,21 ± 0,54	x
Pichia anomala 40	17,16 ± 0,49	x
Kluyveromyces fragilis F 116	19,19 ± 0,52	x

Примітка: X - відсутність активності

Дані табл. 1 свідчать, що заявлений засіб проявляє антимікробну активність по відношенню до штамів *Proteus vulgaris* та *Bacillus subtilis*, в той час як у препарату порівняння вона взагалі відсутня. Відносно 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 *Kluyveromyces fragilis* 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 Риболвлева.

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.

$$ПА = (\Delta V_0 \times 100) / \Delta V_k,$$

де

ПА – протизапальна активність, %;

 $\Delta V_k$  – об'єм лапи у контролі (у.о.); $\Delta V_0$  – об'єм лапи у дослідній групі (у.о.).

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 як лікарського засобу для лікування хвороб жіночих статевих органів.

5 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) А61К 9/02, А61К 31/00, А61К 36/72, А61Р 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 - 65-66.

#### ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

20 1. Засіб у формі песаріїв для лікування інфекційно-запальних гінекологічних захворювань, що містить кліндаміцину фосфат, метронідазол, дексаметазон, обліпихову олію та формоутворюючу основу, який **відрізняється** тим, що 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
обліпихова олія	5,62-6,88
формоутворююча основа	решта.

25 2. Засіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що містить компоненти (г на один песарій):

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

---

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601