

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201891953 (13) A2

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.04.30

(22) Дата подачи заявки
2018.09.28

(51) Int. Cl. A61K 9/02 (2006.01)
A61K 31/14 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A61P 39/06 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ В ФОРМЕ СУППОЗИТОРИЕВ С
РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИМ, АНТИЭРОЗИЙНЫМ, ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ,
АНТИМИКРОБНЫМ, ПРОТИВОГРИБКОВЫМ, ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИМ И
АНТИОКСИДАНТНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

(31) а 2017 09793

(32) 2017.10.09

(33) UA

(71) Заявитель:
ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "МОБИЛЬ
МЕДИКАЛ" (UA)

(72) Изобретатель:
Мазур Иван Антонович, Кучеренко
Людмила Ивановна, Беленичев Игорь
Федорович (UA)

(74) Представитель:
Левчук Д.В., Ловцов С.В., Вилесов
А.С., Коптева Т.В., Ясинский С.Я.
(RU)

(57) Изобретение относится к области медици-
ны и касается фармацевтической композиции в
форме суппозитория с ранозаживляющим, ан-
тиэрозийным, противовоспалительным, антимик-
робным, противогрибковым, иммуномодулирую-
щим и антиоксидантным действием, содержащей
активные вещества тиотриазолин и декаметоксин
и основу, при этом соотношение активных веществ
является следующим: декаметоксин в пределах от
0,5 до 5,0 массовых долей на 100 массовых долей
тиотриазолина.

A2

201891953

201891953

A2

МПК: А61К 9/02 (2006.01)

А61К 31/14 (2006.01)

А61К 31/4196 (2006.01)

А61Р 17/02 (2006.01)

А61Р 29/00

А61Р 31/04 (2006.01)

А61Р 31/10 (2006.01)

А61Р 37/02 (2006.01)

А61Р 39/06 (2006.01)

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ В ФОРМЕ СУППОЗИТОРИЕВ С
РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИМ, АНТИЭРОЗИЙНЫМ,
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ, АНТИМИКРОБНЫМ,
ПРОТИВОГРИБКОВЫМ, ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИМ И
АНТИОКСИДАНТНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Изобретение относится к медицине и фармации, в частности, лекарственным средствам, которые используются для местного лечения неспецифических воспалительных и инфекционных заболеваний урогенитального тракта различной этиологии и эрозивных поражений слизистых оболочек влагалища и шейки матки, прямой кишки, уретры и др.

К таким заболеваниям относятся эрозии шейки матки и слизистой влагалища, вагинит, вульвовагинит, кольпит, цервицит, уретрит, проктиты, трещины анального отверстия и другие заболевания.

Говоря о воспалительные заболевания половой сферы у женщин, следует отметить, что наиболее распространенными являются заболевания смешанной этиологии. В последние годы все больше внимания уделяется поиску оптимальных путей решения проблем, связанных с лечением таких заболеваний.

Актуальность этого направления определяется тенденцией к генерализации и хронизации процессов, развитием серьезных патофизиологических и патоморфологических изменений в пораженных тканях и органах, вовлечением в патологический процесс иммунной, нервной, эндокринной, репродуктивной и других систем организма.

Современный арсенал лекарственных средств предлагает большое количество препаратов, которые эффективны в лечении того или иного вида воспаления и эрозий слизистых оболочек урогенитального тракта. Это, например, суппозитории метилурацила (<http://www.piluli.kharkov.ua/drugs/drug/2555/>), свечи с облепиховым маслом ([Http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=26931](http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=26931)), суппозитории "Гексикон" (Хлоргексидин) (https://www.vidal.ru/drugs/hexicon_d__8945).

Однако суппозитории с метилурацилом имеют недостаточно сильный противовоспалительный и ранозаживляющий эффект, реализация действия препарата проявляется только на 30 сутки. Метилурацил не имеет антиоксидантного, фунгицидного и противомикробного действия, что делает этот препарат в ряде случаев неэффективным. Суппозитории с облепиховым маслом не имеют антиоксидантного, фунгицидного и противомикробного эффекта, что сужает спектр их действия. Суппозитории "Гексикон" оказывают побочный эффект - они имеют алергизирующие действие, и это средство не оказывает антиоксидантного, ранозаживляющего и иммуномодулирующего эффекта.

В современных условиях наиболее актуальными в гинекологии являются комбинированные средства для местного применения, в состав которых входит антибиотик или антисептик, противогрибковый компонент, препараты метронидазола.

Известный комбинированный препарат "Полижинакс", действие которого определяется свойствами его компонентов. Антибиотики полимиксин В и неомицин оказывают антимикробное действие в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Нистатин

оказывает фунгицидное (направленное на уничтожение паразитарных грибов) действие в отношении грибов кандиды. Гель диметилполисилоксана имеет обволакивающий и противозудный эффекты, улучшает трофические процессы (процессы питания ткани) в слизистой оболочке влагалища, способствует проникновению активных компонентов препарата в мелкие вагинальные складки (<http://www.piluli.kharkov.ua/drugs/drug/2153/>).

Однако следует отметить, что к антибиотикам (они входят в состав этого препарата) в настоящее время в большинстве возбудителей заболеваний урогенитальной сферы выработалась стойкая резистентность, что сводит на нет терапию этими средствами. Кроме этого, это средство не оказывает противовоспалительного, антиоксидантного, иммуномодулирующего и противоэрозионного эффекта.

"Тержинан" - комплексный антибактериальный и противогрибковый препарат для терапии гинекологических заболеваний. Тернидазол активен против анаэробной флоры, включая гарднереллы, также имеет трихомонацидный эффект. Неомидина сульфат - аминогликозидный антибиотик, действующий на грамотрицательные бактерии влагалища. Нистатин - противогрибковый препарат полиенового ряда, активен против грибов рода *Candida*. Преднизолона метасульфобензоат натрия - кортикостероидное средство, которое оказывает местное противовоспалительное действие. Дополнительные компоненты таблеток "Тержинан" позволяют сохранять целостность эпителия влагалища при инфекционно-воспалительных заболеваниях и поддерживают физиологический баланс pH (<http://www.piluli.kharkov.ua/drugs/drug/tergynan/>).

"Тержинан" так же, как и "Полижинакс", содержит в своем составе антибиотик; хотя препарат обладает противовоспалительными свойствами, однако не имеет антиоксидантного, иммуномодулирующего и противоэрозионного действия, что делает его также недостаточно эффективным при ряде заболеваний.

Современными исследованиями доказано, что, несмотря на многообразие этиологических факторов, в патогенезе большинства гинекологических заболеваний ведущая роль принадлежит активации оксидативного стресса. Цитотоксические метаболиты оксидативного стресса интенсифицируют каскад преобразований арахидоновой кислоты, способствуют накоплению в очаге воспаления полиморфноядерных лейкоцитов, активация которых также сопровождается образованием свободных радикалов, усиливают воспалительные процессы, снижают иммунную систему, подавляют молекулярные механизмы репаративной регенерации. Таким образом, возникает замкнутый круг, который способствует поддержанию незатухающего воспалительного процесса. Согласно литературным данным, применение антиоксидантов в комплексном лечении гинекологических заболеваний способствует быстрому их купированию, уменьшает интенсивность процессов оксидативного стресса, снижает образование провоспалительных цитокинов и метаболитов арахидоновой кислоты, способствует репарации слизистой влагалища. Есть данные о антиоксидантной модуляции действия химиотерапевтических средств - например, антисептиков. Этот факт открывает перспективы использования антиоксидантов совместно с антисептическими средствами для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний женских половых органов, а также заболеваний урогенитальной сферы у мужчин, воспалительных поражений прямой кишки, инфицированных и неинфицированных ран и тому подобное.

Известный препарат "Ранозаживляющий гепатопротекторный суппозиторий" (патент Украины № 43620, опубликован 17.11.2003, бюл. № 11). Суппозиторий содержит активный компонент тиотриазолин и как жировую основу - твердый жир, например, гидрогенизированное подсолнечное масло при следующем соотношении компонентов, г/кг: тиотриазолин - 80,0-88,0; жир – остаток. Суппозиторий при массе 2,28-2,52 г содержит 0,18-0,22 г тиотриазолина.

Однако это средство не включает в себя активных компонентов, которые предоставляли бы противомикробное и антисептическое, фунгицидное действие, что делает препарат недостаточно эффективным в лечении заболеваний, при которых в воспалительный процесс присоединяется бактериальный фактор. Кроме того, этот препарат не оказывает противоэрозийного действия.

Известно также лекарственное средство "Фармацевтическая композиция в форме мягкой лекарственной формы с противовоспалительным, антимикробным и репаративным действием" (Патент Украины № 105127, опубликованный 10.04.2014, бюл. № 7). Фармацевтическая композиция содержит действующее вещество декаметоксин, эмульсионную мазевую основу, и дополнительно содержит декспантенол, витамины холекальциферол, ретинола ацетат и токоферола ацетат. В состав эмульсионной мазевой основы входят эмульгатор № 1, масло соевое, масло виноградных косточек, нипагин, нипазол, вазелин, вода очищенная.

Следует отметить, что в это комбинированное средство декаметоксин внесен в концентрации, недостаточной для того, чтобы препарат оказывал выраженное антибактериальное и фунгицидное действие. Хотя в состав композиции и входит жирорастворимый антиоксидант - токоферола ацетат (витамин Е), однако в указанной концентрации он реализует больше всего свои витаминные, а не антиоксидантные свойства, действуя на конечные этапы оксидативного стресса - перекисный этап, а не на этап инициации активных форм кислорода (АФК).

В доступной нам литературе мы не нашли упоминаний о комбинированном средстве, который содержал бы в своем составе как антисептик, так и антиоксидант - скавенджер АФК, то есть который мог бы быть эффективным при заболеваниях, в патогенезе которых главную роль играют инициальные этапы оксидативного стресса, то есть инициация АФК.

В основу изобретения была поставлена задача разработки фармацевтической композиции в форме суппозитория, которая будет

предоставлять комплексное действие с широким спектром фармакологической активности, а именно, иметь одновременно ранозаживляющие, антиэрозийные, противовоспалительные, антимикробные, противогрибковые, иммуномодулирующие и антиоксидантные активности, при этом превышая по лечебному эффекту референс-препараты, что обеспечит повышение эффективности средства, повышения эффективности местной терапии с использованием такого препарата, поможет избежать полипрагмазии и снизить фармакологическую нагрузку на организм пациента и расширить арсенал эффективных отечественных лекарственных средств, используемых в гинекологии, урологии и проктологии.

Поставленная задача решается тем, что в фармацевтической композиции в форме суппозитория с ранозаживляющим, антиэрозийным, противовоспалительным, антимикробным, противогрибковым, иммуномодулирующим и антиоксидантным действием, которое содержит активное вещество тиотриазолин и основу, новым является то, что она дополнительно содержит активное вещество декаметоксин.

Новым также является то, что ее лекарственной формой является вагинальные суппозитории, ректальные суппозитории, палочки.

Новым является то, что фармацевтическая композиция содержит активные вещества декаметоксин и тиотриазолин в таком соотношении: декаметоксин в пределах от 0,5 до 5,0 массовых долей на 100 массовых долей тиотриазолина.

Новым также является то, что фармацевтическая композиция содержит липофильную или гидрофильную основу.

Исходя из изученных нами механизмов действия обоих компонентов предлагаемого комбинированного средства, содержащего тиотриазолин и декаметоксин, мы предположили возможность синергического эффекта при их взаимодействии, при котором фармакологические свойства активных компонентов могут быть усилены и взаимно потенцированные.

Известно, что фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств может быть направлено как в сторону усиления их фармакологических эффектов (синергизм), так и на их ослабление (Кукес В.Г. Клиническая фармакология, 4 издание. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - С. 164-169; Гилман А.Г. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. - Москва: Практика, 2006. - С. 57).

Может также иметь место физическая несовместимость, химическая несовместимость и фармакологическая несовместимость компонентов комбинированной фармацевтической композиции.

Таким образом, только экспериментальное исследование может подтвердить или опровергнуть возможность создания определенного комбинированного лекарственного средства.

Мы провели ряд экспериментальных исследований, которые подтвердили наше предположение о возможности создания фармацевтической композиции, которая содержала бы как активные компоненты тиотриазолин и декаметоксин и проявляла бы более высокую фармакологическую эффективность по сравнению с известными препаратами.

При этом нами были изучены различные комбинации тиотриазолина с декаметоксином - изучалось следующее соотношение активных компонентов - от 0,5 до 5,0 массовых долей декаметоксину на 100 массовых долей тиотриазолина. Все соотношения в пределах 0,5-5,0 долей декаметоксину на 100 частей тиотриазолина были фармакологически эффективные, но наиболее активным оказалось соотношение 1:100 соответственно.

Проведя наши экспериментальные исследования указанной фармацевтической композиции в лекарственной форме суппозитории, мы получили следующие результаты.

1. Активные компоненты заявляемой фармацевтической композиции, а именно тиотриазолин и декаметоксин, имеют физическую, химическую и фармакологическую совместимость.

2. Фармацевтическая композиция с тиотриазолином и декаметоксином проявляет выраженный противоэрозийный и ранозаживляющий эффект и по силе противоэрозийное и ранозаживляющее действие достоверно превосходит референс-препараты (суппозитории с тиотриазолином и суппозитории с декаметоксином), а именно свечи с тиотриазолином и декаметоксином достоверно снижают степень повреждения слизистой оболочки влагалища, превосходя по эффективности свечи с тиотриазолином и свечи с декаметоксином. Так, в группе экспериментальных животных, получавших заявленную комбинацию, степень повреждения слизистой влагалища в баллах была ниже в 8,8 раза по сравнению с нелечеными животными, в 2,4 раза по сравнению с группой, получавшей свечи с тиотриазолином, и в 7,9 раза по сравнению с группой, получавшей свечи с декаметоксином. На 10 сутки лечения 30% животных были полностью излечены (слизистая оболочка влагалища была без патологических изменений) в группе, получавшей терапию предлагаемой фармацевтической композиции, в то время как в других группах на этот срок наблюдения полностью вылеченных животных не было вообще (данные представлены в таблице 1).

3. По силе противовоспалительного действия фармацевтическая композиция с тиотриазолином и декаметоксином достоверно превосходит суппозитории с декаметоксином и суппозитории с тиотриазолином, о чем свидетельствует достоверно большее снижение маркеров воспаления - С-реактивного белка и ИЛ-1b, а также снижение нейтрофилов по сравнению с референс-препаратами. В крови экспериментальных животных, получавших 10-дневным курсом заявленную комбинацию, концентрация С-реактивного белка была в 5 раз ниже, чем в крови группы леченных животных, и в 2,3 раза ниже, чем в группе, получавшей лечение свечами с тиотриазолином (данные представлены в таблице 2).

Фармацевтическая композиция с тиотриазолином и декаметоксином проявляет иммуномодулирующий эффект, отсутствующий при применении

суппозиториях с декамектоксином, приводя в норму количество лимфоцитов (данные представлены в таблице 2).

4. Фармацевтическая композиция с тиотриазолином и декамектоксином проявляет выраженный антиоксидантный эффект, по силе которого превосходит референс-препарат - суппозитории с тиотриазолином. Заявленная композиция снижает в 2,2 раза показатели маркера оксидативного стресса АФГ относительно нелеченных животных, и в 1,3 раза относительно группы животных, получавших лечение суппозиториями с тиотриазолином. При этом суппозитории с декамектоксином не имеют антиоксидантного действия (данные представлены в таблице 3).

5. По антимикробному действию предлагаемая фармацевтическая композиция превосходит более чем в 2 раза референс-препарат по *E. coli* и *C. Albicans* (на 120% и 108% соответственно) и более чем наполовину эффективнее относительно *S. aureus* и *P. aeruginosa* - возбудителей воспалительных заболеваний урогенитальной сферы, которые наиболее часто встречаются (данные представлены в таблице 4).

Также положительным свойством предлагаемой фармацевтической композиции является то, что к ее компонентам нет привыкания, и она не имеет раздражающего действия.

Ниже мы подробно приводим полученные нами данные, подтверждающие, что предлагаемая фармацевтическая композиция имеет более высокие ранозаживляющую, антиэрозийную, противовоспалительную, антимикробную, противогрибковую, иммуномодулирующую и антиоксидантную активность по сравнению с действием суппозиториях с тиотриазолином и по сравнению с эффектом суппозиториях с декамектоксином. При этом суппозитории только с тиотриазолином не имеют антисептической и противогрибковой активности, а суппозитории только с декамектоксином не имеют, в частности, иммуномодулирующего и антиоксидантного действия.

Исследования были выполнены на белых беспородных крысах-самках с массой тела - 180-190 г. Исследования проводились на примере экспериментального вульвовагинита. Экспериментальная модель (феноловый вульвовагинит) вызывалась 5-дневным введением в известное животное на глубину 3-5 мм с помощью металлического зонда (диаметр 2 мм) 5% раствора фенола из расчета 0,1 мл на 100 г веса животного. Фенольная модель вызывает достаточно сильное воспаление и изъязвление слизистой оболочки влагалища.

Для данного экспериментального исследования предлагаемой фармацевтической композиции была выбрана лекарственная форма - суппозитории. Были приготовлены суппозитории по 200 мг, содержащие 20 мг тиотриазолина и 0,2 мг декаметоксина; суппозитории с 20 мг тиотриазолина (референс-препарат); суппозитории с 0,2 мг декаметоксина (референс-препарат). Исследуемые и референтные суппозитории вводили вагинально сразу после последнего введения фенола в течение следующих 9 суток (лечебный режим) 1 раз в сутки по 1 свече на 200 г веса. Экспериментальная контрольная группа (группа положительного контроля) получала суппозитории без действующих веществ, которые вводились тем же путем и в том же количестве, что и исследуемые свечи, после развития неспецифического вульвовагинита. На 15 сутки эксперимента (на 10 сутки лечения) животных всех групп было наркотизировано с помощью тиопентала натрия (40 мг / кг). Затем у животных отбирали кровь из брюшинной артерии, перенося ее в заранее заготовленные пробирки, и проводили осмотр слизистой влагалища. В мазках крови определяли состав периферической крови. В сыворотке крови определяли биохимические и молекулярные маркеры воспаления, оксидативного стресса и антиоксидантной системы и иммунитета.

Результаты изученной противоэрозионной и ранозаживляющей активности. Противоэрозионную и ранозаживляющую активность предлагаемой фармацевтической композиции оценивали по состоянию слизистой оболочки влагалища (СОВ) в баллах, присваиваемых в зависимости от выраженности признаков отека, гиперемии, эрозии: 0 баллов - признак

отсутствует, 1 балл - признак выражен незначительно, 2 балла - признак выражен умеренно, 3 балла - признак выражен сильно. Также учитывали количество точечных кровоизлияний на слизистой, которые подсчитывали с помощью лупы (увеличение в 7 раз), а также площадь некроза слизистой влагалища, которую рассчитывали на основе данных, полученных с помощью штангенциркуля и выраженных в мм².

Результаты эксперимента представлены в таблице 1.

Таблица 1

Влияние фармацевтической композиции тиотриазолин + декаметоксин на состояние слизистой оболочки влагалища (COB) крыс с экспериментальным фенольным вульвовагинитом на 10 сутки лечения

Группа животных	Сумма баллов состояния COB	% животных без изменений COB	Количество точечных кровоизлияний в COB	Площадь поражения COB (мм ²)	% животных без кровоизлияний COB
Интакт (n= 10)	0	100	0	0	100
Вульвовагинит (контроль) (n= 10)	8,8± 0,42	0	7,10 ± 0,99	7,60±1,07	0
Вульвовагинит + декаметоксин (n = 10)	7,9 ± 0,87 (-10,2%)	0	6,50 ± 0,70 (-8,5%)	6,80±0,91 (-10,5%)	0
Вульвовагинит + тиотриазолин (n = 10)	2,40 ± 0,51 ^{*#} (-72,7%)	0	1,10 ± 0,31 ^{*#} (-84,5%)	1,30 ± 0,48 ^{*#} (-83%)	0
Вульвовагинит + тиотриазолин + декаметоксин (n = 10)	1,0 ± 0,81 ^{*#^} (-88,6%)	20	0,80 ± 0,63 ^{*#} (-88,7%)	0,80±0,63 ^{*#} (-90%)	30

Примечание:

- * - изменения достоверные относительно группы контроля (p <0,05);
- # - изменения достоверные относительно группы декаметоксину (p <0,05);
- ^ - изменения достоверные относительно группы тиотриазолина (p <0,05).

Как видно из данных таблицы 1, фенольная модель вульвовагинита вызывает достаточно сильное изъязвление слизистой оболочки влагалища. В 100% контрольных (нелеченых) животных регистрировали признаки вульвовагинита и сильное поражение СОВ. На это указывают показатели на 10 сутки эксперимента, характеризующие состояние слизистой оболочки влагалища - $7,6 \text{ мм}^2$ - площадь поражения слизистой и более 7 точечных кровоизлияний. Основными клиническими проявлениями фенолового вульвовагинита были признаки воспаления: выделение, в т.ч. и кровянистые из влагалища, гиперемия вульвы и влагалища, боли, зуд, частые мочеиспускания. Выраженность отека, гиперемии и численность геморрагии оценивались в 8,8 балла. Курсовое (9 дневное) применение суппозиторий с декаметоксином не оказывало существенного влияния на количество эрозий и площадь поражения СОВ в крыс с вульвовагинитом.

Курсовое введение крысам с вульвовагинитом суппозиторий с тиотриазолином приводило к достоверному уменьшению на 84,5% количества точечных кровоизлияний в СОВ (в 6,45 раза меньше, чем в группе контроля) и на 83% - к снижению площади поражения СОВ (в 5,84 раза меньше, чем в группе контроля). При этом лечение тиотриазолином приводило к уменьшению выраженности отека, гиперемии; численность геморрагий оценивалась на 6,2 балла меньше (72,7%) по сравнению с группой контроля.

Курсовое интравагинальное введение крысам с вульвовагинитом суппозиторий с тиотриазолином и декаметоксином приводило к достоверному уменьшению на 88,7% количества точечных кровоизлияний (в 8,87 раза меньше, чем в группе контроля) в СОВ и на 90% снижению площади поражения СОВ (в 9,5 раза меньше, чем в группе контроля). При этом лечение тиотриазолином и декаметоксином приводило к уменьшению выраженности отека, гиперемии; численность геморрагий оценивалась на 7,8 балла меньше (88,6%) по сравнению с группой контроля. Стоит отметить, что применение суппозиторий с тиотриазолином и декаметоксином по сравнению с суппозиториями с декаметоксином и суппозиториями с тиотриазолином

приводило к полному восстановлению СОВ в 20% животных и к полному отсутствию геморрагических эрозий у 30% животных, что свидетельствует о выраженной противозерозийной и ранозаживляющей активности этого комбинированного препарата.

По силе противозерозийного и ранозаживляющего действия суппозитории с тиотриазолином и декаметоксином достоверно превосходят суппозитории с декаметоксином по количеству полностью вылеченных животных, по убыванию площади поражения СОВ, снижением количества эрозий и за уменьшением выраженности отека, гиперемии и численности геморрагий, а также превосходят по эффективности и суппозитории с тиотриазолином по количеству полностью вылеченных животных, за уменьшением выраженности отека, гиперемии и численности геморрагий в баллах.

Таким образом, суппозитории с тиотриазолином и декаметоксином проявляют выраженный противозерозийный и ранозаживляющий эффект на модели фенолового вульвовагинита и по силе противозерозийной и ранозаживляющей действие превосходят референс-препараты - суппозитории с тиотриазолином и суппозитории с декаметоксином.

Изучение противовоспалительной и иммуномодулирующей активности.

Противовоспалительная и иммуномодулирующая активность предлагаемой фармацевтической композиции в виде суппозиторий оценивали по снижению молекулярных маркеров воспаления в крови - реактивного белка, интерлейкина-1b (ИЛ-1b) и нейтрофилов, а также по повышению лимфоцитов, участвующих в клеточном иммунитете. Как видно из таблицы 2, фенольная модель вызывает достаточно сильное изъязвление слизистой оболочки влагалища, сопровождающееся выраженным воспалительным процессом и нарушением иммунной системы. Так, у крыс контрольной группы (без лечения) регистрировали в крови значительное увеличение уровня С-реактивного белка - в 8,5 раза и ИЛ-1b - в 7 раз на фоне

повышения нейтрофилов на 121,3%. При этом у крыс контрольной группы снижалось количество лимфоцитов на 9%.

Таблица 2

Влияние фармацевтической композиции тиотриазолин + декаметоксин на молекулярные маркеры воспаления и иммунитета в крови крыс с экспериментальным фенольным вульвовагинитом на 10 сутки лечения

Группа животных	ИЛ-1b, пг/мл	С-реактивный белок, нг/л	Нейтрофилы, %	Лимфоциты, %
Интакт (n = 10)	0,34 ± 0,04	1,10 ± 0,31	30,5 ± 1,71	77,5 ± 5,01
Вульвовагинит (контроль) (n = 10)	2,38 ± 0,71	9,40 ± 0,69	67,5 ± 3,02	70,5 ± 3,02
Вульвовагинит + Декаметоксин (n = 10)	1,74 ± 0,11 (-27%)	7,00 ± 1,15* (-25,5%)	60,5±4,00 (-10%)	70,7±6,01 (+0,3%)
Вульвовагинит (контроль) (n = 10)	1,07±0,11*# (-55%)	4,30 ± 0,67*# (-54,2%)	41,5±2,01* (-38,5%)	76,8±3,08* (+9%)
Вульвовагинит + тиотриазолин + декаметоксин (n = 10)	0,73±0,17*# (-70%)	1,90 ± 0,73*#^ (-80%)	33,1 ± 1,10*#^ (-51%)	77,0±2,10* (+9,2%)

Примечание:

- * - изменения достоверные относительно группы контроля (p < 0,05);
- # - изменения достоверные относительно группы декаметоксину (p < 0,05);
- ^ - изменения достоверные относительно группы тиотриазолина (p < 0,05).

Введение животным с фенольным вульвовагинитом суппозиторий с декаметоксином в течение 10 дней оказывало умеренное противовоспалительное действие, достоверно снижая С-реактивный белок на 25%, не влияя при этом на другие показатели воспаления и иммунитета.

Курсовое введение крысам с вульвовагинитом суппозиторий с тиотриазолином приводило к достоверному уменьшению молекулярных маркеров воспаления - С-реактивного белка на 55% и ИЛ-1b на 54,2%, а также нейтрофилов на 38,5%. Применение суппозиторий с тиотриазолином приводило к повышению лимфоцитов на 9% по сравнению с группой контроля.

Курсовое интравагинальное введения крысам с вульвовагинитом суппозиториям с тиотриазолином и декаметоксином приводило к достоверному уменьшению на 80% уровня С-реактивного белка и на 70% ИЛ-1b, а также нейтрофилов на 51%. Применение суппозиториям с тиотриазолином и декаметоксином приводило к повышению лимфоцитов на 9,2%.

Таким образом, по силе противовоспалительного действия суппозитории с тиотриазолином и декаметоксином достоверно превосходят суппозитории с декаметоксином по снижению маркеров воспаления - С-реактивного белка и ИЛ-1b, а также по снижению нейтрофилов.

Суппозитории с тиотриазолином и декаметоксином достоверно превосходят по эффективности суппозитории с тиотриазолином по снижению С-реактивного белка (в 2,3 раза) и нейтрофилов (в 2 раза).

Суппозитории с тиотриазолином и декаметоксином проявляют и иммуномодулирующий эффект, отсутствующий при применении суппозиториям с декаметоксином, приводя в норму количество лимфоцитов.

Результаты изучения антиоксидантной активности.

Антиоксидантную активность предлагаемой фармацевтической композиции с тиотриазолином и декаметоксином в виде суппозиториям оценивали по снижению в крови маркеров оксидативного стресса - альдегидфенилгидразонов (АФГ) и карбоксифенилгидразонов (КФГ), а также по повышению активности ферментов антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы (СОД), глутатионредуктазы (ГР) и глутатионпероксидазы (ГПР).

Как видно из таблицы 3, модель фенолового вульвовагинита приводит к активации оксидативного стресса, о чем свидетельствует повышение в крови контрольных (без лечения) животных уровня АФГ на 131,7% и КФГ на 82,3% на фоне угнетения активности СОД на 46,3 %, ГР на 42,7% и ГПР на 15,7%.

Таблица 3

Влияние фармацевтической композиции тиотриазолин + декаметоксин на активность антиоксидантных ферментов и содержание маркеров оксидативного стресса в крови крыс с экспериментальным фенольным вульвовагинитом на 10 сутки лечения

Группа животных	СОД, у.е./мг Нб / мин	ГР, мкм/мг Нб / мин	ГПР, мкм/мг Нб / мин	АФГ, у.е./ г белка	КФГ, у.е./ г белка
Интакт (n= 10)	288,8±11,5	28,8 ± 1,7	75,2 ± 4,5	12,0±1,1	5,1±0,32
Вульвовагинит (контроль) (n = 10)	155,2 ±10,6	16,5 ± 1,2	63,4 ± 5,0	27,8 ±2,2	9,3± 0,65
Вульвовагинит + декаметоксин (n = 10)	157,7 ±17,2 (+1,6%)	16,7 ± 1,4 (+1,2%)	64,7 ± 7,4 (+2%)	26,2 ±2,4 (-5,7%)	9,1± 0,87 (-2,1%)
Вульвовагинит + тиотриазолин (n = 10)	275,2 ±12,0*# (+74,7%)	27,2 ± 1,4*# (+65%)	75,8 ± 4,2*# (+19,6%)	16,2 ± 1,2*# (-41,7%)	5,8 ± 0,37*# (-37,6%)
Вульвовагинит + тиотриазолин + декаметоксин (n = 10)	294,2 ±11,0*# (+89,5%)	28,5 ± 1,8*# (+72,7%)	77,5 ± 5,0*# (+22,2%)	12,8±1,0*# ^ (-54%)	5,2 ± 0,40*# (-44,0%)

Примечание:

- * - изменения достоверные относительно группы контроля (p <0,05);
- # - изменения достоверные относительно группы декаметоксину (p <0,05);
- ^ - изменения достоверные относительно группы тиотриазолина (p <0,05).

Введение животным с фенольным вульвовагинитом суппозиториям с декаметоксином в течение 9 суток не оказывали существенного влияния на показатели оксидативного стресса и антиоксидантной системы, что свидетельствовало об отсутствии у данного препарата антиоксидантного действия.

Курсовое введение крысам с вульвовагинитом суппозиториям с тиотриазолином приводило к достоверному уменьшению АФГ на 41,7% и

КФГ на 37,6% и достоверного повышения активности СОД на 74,7%, ГР на 65% и ГПР на 19,6%.

Курсовое интравагинальное введение крысам с вульвовагинитом суппозиториям с тиотриазолином и декаметоксином приводило к достоверному уменьшению в крови АФГ на 54% и КФГ на 44%, и достоверному повышению активности СОД на 89,5%, ГР на 72,7% и ГПР на 22,2%, что свидетельствует о высокой антиоксидантной активности. Суппозитории тиотриазолина и декаметоксину по такому показателю, как снижение АФГ, превосходят антиоксидантной активностью суппозиториям с тиотриазолином в 1,3 раза.

Таким образом, суппозитории с тиотриазолином и декаметоксином проявляют выраженный антиоксидантный эффект на модели фенолового вульвовагинита, по силе которого, согласно цифрам, приведенным выше, превосходят референс-препараты.

Результаты изучения антимикробной и противогрибковой активности.

Изучение противомикробной и противогрибковой активности исследуемых суппозиториям проводили методом диффузии в агар (метод колодцев).

Как тест-штаммы использовали культуры золотистого стафилококка - *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, кишечной палочки - *Escherichia coli* ATCC 25922, синегнойной палочки *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, диплоидного грибка (молочница) - *Candida albicans* ATCC 885-653, из которых готовили микробную суспензию с концентрацией колониеобразующих единиц (КОЕ) - 10^6 КОЕ/мл. Для исследований по *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* использовали агар Мюллера-Хинтон, с *C. albicans* - агар Сабуро. Согласно общепринятым методикам, в чашки Петри с предварительно разлитым и охлажденным агаром устанавливали тонкостенные цилиндры диаметром 7 мм и заливали 13,5 мл растопленного и охлажденного до 45° С агара, смешанного с посеянной дозой (1,5 мл) тест-микроорганизма.

После охлаждения цилиндра извлекали и в полученные лунки вносили по 0,3 мл исследуемых суппозиторияев. Посевы с *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* инкубировали при 37° С, с *C. Albicans* инкубировали при 28°С.

Оценивали результаты исследований со штаммами *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* через 24 часа инкубации, в посевах с *C. albicans* сначала - через 24 часа, затем - через 48 часов. Подсчет результатов проводили измерением зон задержки роста (мм).

Таблица 4

Антимикробная активность фармацевтической композиции
тиотриазолин + декаметоксин по величине зон задержки роста (в мм)
культур микроорганизмов (10^6 КОЕ/мл среды)

Лекарственная форма	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
1. Суппозитории тиотриазолин + декаметоксин	22,7 ± 0,57 (+54%)	16,0 ± 0,01 (+120%)	13 ± 1,0 (+57%)	16,0 ± 0,01 (+108%)
2. Суппозитории с декаметоксином	14,7 ± 0,57	7,3 ± 0,57	8,3 ± 0,57	7,7 ± 0,57

Как видно из данных, представленных в таблице 4, суппозитории с декаметоксином активны в отношении *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* и *C. Albicans*. Суппозитории, содержащие тиотриазолин и декаметоксин, оказывают более выраженный антимикробный эффект, чем суппозитории с декаметоксином, вызывая задержку роста *S. aureus* на 54% больше, *E. coli* - на 120% больше, *P. aeruginosa* - на 57% больше по сравнению с референс-препаратом. Также суппозитории тиотриазолина и декаметоксина оказывали и более выраженный противогрибковый эффект по сравнению с суппозиториями с декаметоксином, вызывая задержку роста *C. Albicans* на 108% больше, чем референс-препарат.

Таким образом, по антимикробному действию предлагаемая фармацевтическая композиция превосходит более чем в два раза референс-препарат по *E. coli* и *C. Albicans* (на 120% и 108% соответственно) и более чем

наполовину эффективнее достоверные относительно *S. aureus* и *P. aeruginosa* - возбудителей воспалительных заболеваний урогенитальной сферы, что встречаются наиболее часто.

Суппозитории готовят двумя способами - или методом литья, или методом прессования. Для изготовления используют обычно липофильную основу.

Таким образом, предлагаемая фармацевтическая композиция в мягкой лекарственной форме - суппозитории, содержащей как активные компоненты тиотриазолин и декаметоксин, является новой. В результате экспериментальных исследований было обнаружено, что активные компоненты заявляемой композиции имеют физическую, химическую и фармакологическую совместимость, при этом фармацевтическая композиция имеет более широкий спектр действия по сравнению с каждым референс-препаратом, а именно имеет одновременно ранозаживляющую, антиэрозийную, противовоспалительную, антисептическую, противогрибковую, иммуномодулирующую и антиоксидантную активность, превышающую по силе действия референс-препараты, что свидетельствует о соответствии изобретения критерию "изобретательский уровень". К компонентам заявляемой композиции нет привыкания, и она не имеет раздражающего действия. Изобретение также промышленно применимо и может быть использовано в фармацевтической промышленности, расширяя арсенал эффективных и безопасных отечественных лекарственных средств, используемых в гинекологии, урологии и проктологии.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция в форме суппозитория с ранозаживляющим, антиэрозийным, противовоспалительным, антимикробным, противогрибковым, иммуномодулирующим и антиоксидантным действием, содержит активное вещество тиотриазолин и основу, *отличающаяся тем, что* она дополнительно содержит активное вещество декаметоксин, при этом соотношение активных веществ является следующим: декаметоксин в пределах от 0,5 до 5,0 массовых долей на 100 массовых долей тиотриазолина.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, *отличающаяся тем, что* ее лекарственной формой является вагинальные суппозитории, ректальные суппозитории, палочки.

3. Фармацевтическая композиция по пп. 1 и 2, к *отличающаяся тем, что* она содержит липофильную или гидрофильную основу.