



(51) МПК
 А61К 9/00 (2006.01)
 А61К 31/00 (2006.01)
 А61Р 31/10 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

А61К 9/00 (2018.08); А61К 31/00 (2018.08); А61К 2121/00 (2018.08); А61Р 31/10 (2018.08)

(21)(22) Заявка: 2016138895, 03.10.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 03.10.2016

Дата регистрации:
 13.12.2018

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 03.10.2016

(43) Дата публикации заявки: 04.04.2018 Бюл. № 10

(45) Опубликовано: 13.12.2018 Бюл. № 35

Адрес для переписки:

443110, Самарская обл., г. Самара, ул. Ново-Садовая, 42, кв. 309, Ткаченко М.Л.

(72) Автор(ы):

Ткаченко Михаил Лукич (RU),
 Жнякина Лидия Евгеньевна (RU),
 Лямин Артем Викторович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Ткаченко Михаил Лукич (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: CN 104739857 A, 01.07.2015. RU 2013153078 A, 10.06.2015. RU 2242968 C2, 27.12.2004. RU 2245715 C2, 10.02.2005. KR 100321617 B1, 09.01.2002.

(54) Антигрибковая композиция эвтектического типа (варианты)

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к клинической фармакологии, и предназначено для получения комбинированных антигрибковых средств. Антигрибковая композиция эвтектического типа содержит бинарную эвтектическую комбинацию, отвечающую составу двойной эвтектики $\pm 2\%$ мол., выбранную из: Клотримазол:Тербинафин 71:29% мол., Клотримазол:Нифуратель 78:22% мол., Клотримазол:Флуконазол 44:56% мол., Кетоконазол:Флуконазол 34:66% мол., Кетоконазол:Тербинафин 70:30% мол., Итраконазол:Кетоконазол 36:64% мол., Итраконазол:Клотримазол 35:65% мол., Итраконазол:Флуконазол 20:80% мол., Итраконазол:Тербинафин 72:28% мол.,

Итраконазол:Нифуратель	64:36%	мол.,
Флуконазол:Тербинафин	60:40%	мол.,
Итраконазол:Диклофенак	40:60%	мол.,
Клотримазол:Диклофенак	50:50%	мол.,
Флуконазол:Диклофенак	54:46%	мол.,
Клотримазол:Нитроколин	62:38%	мол.,
Клотримазол:Анестезин	31:69%	мол.,
Клотримазол:Тинидазол	46:54%	мол.,
Флуконазол:Тинидазол	42:58%	мол.

Использование изобретения обеспечивает получение антигрибковых композиций эвтектического типа, обладающих повышенным противогрибковым эффектом, сниженной скоростью формирования резистентности к ним и повышенной активностью к штаммам с уже сформировавшейся резистентностью. 2 табл.

RU 2 674 765 C2

RU 2 674 765 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 9/00 (2018.08); A61K 31/00 (2018.08); A61K 2121/00 (2018.08); A61P 31/10 (2018.08)(21)(22) Application: **2016138895, 03.10.2016**(24) Effective date for property rights:
03.10.2016Registration date:
13.12.2018

Priority:

(22) Date of filing: **03.10.2016**(43) Application published: **04.04.2018** Bull. № 10(45) Date of publication: **13.12.2018** Bull. № 35

Mail address:

443110, Samarskaya obl., g. Samara, ul. Novo-Sadovaya, 42, kv. 309, Tkachenko M.L.

(72) Inventor(s):

**Tkachenko Mikhail Lukich (RU),
Zhnyakina Lidiya Evgenevna (RU),
Lyamin Artem Viktorovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

Tkachenko Mikhail Lukich (RU)(54) **ANTIFUNGAL COMPOSITION OF EUTECTIC TYPE (OPTIONS)**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to the field of medicine, namely to clinical pharmacology, and is intended for the preparation of combined antifungal agents. Antifungal composition of the eutectic type contains a binary eutectic combination, corresponding to the composition of double eutectic ± 2 mol %, selected from: Clotrimazole:Terbinafine 71:29 % mol %, Clotrimazole:Nifuratelum 78:22 % mol %, Clotrimazole:Fluconazole 44:56 mol %, Ketoconazole: Fluconazole 34:66 mol %, Ketoconazole:Terbinafinum 70:30 mol %, Itraconazole:Ketoconazole 36:64 mol %, Itraconazole:Clotrimazole 35:65 mol %, Itraconazole: Fluconazole 20:80 % mol %, Itraconazole:

Terbinafinum 72:28 mol %, Itraconazole:Niferatelum 64:36 mol %, Fluconazole:Terbinafinum 60:40 mol %, Itraconazole:Diclofenac 40:60 mol %, Clotrimazole: Diclofenac 50:50 mol %, Fluconazole:Diclofenac 54: 46 mol %, Clotrimazole:Nitroxoline 62:38 mol %, Clotrimazole:Anaesthesinum 31:69 mol %, Clotrimazole:Tinidazole 46:54 mol %, Fluconazole: Tinidazole 42:58 mol %.

EFFECT: use of the invention provides for obtaining antifungal compositions of the eutectic type, with increased antifungal effect, reduced rate of formation of resistance to them and increased activity to strains with already formed resistance.

1 cl, 2 tbl

Область техники, к которой относится изобретение.

Изобретение относится к фармацевтическим препаратам, а именно к новым комбинированным антигрибковым средствам эвтектического типа, пригодным для получения фармацевтических препаратов.

5 Уровень техники

Известны комбинированные составы противогрибковых лекарственных средств, включающих комбинации собственно противогрибковых веществ с веществами из различных фармакологических групп, как например стероидными и нестероидными противовоспалительными веществами, противомикробными лекарственными

10 веществами и веществами из других групп.

Так известно комбинированное средство, содержащее бетаметазона дипропионат в сочетании с гентамицина сульфатом и клотримазолом в качестве активных составляющих (варианты) для местного применения (RU 2325912).

Недостатком указанных комбинаций является то, что они имеют ограниченный ареал

15 применения (для местного и наружного) и только в одном из заявленных вариантов содержится клотримазол. Только этот вариант воплощения предназначен для местного лечения сочетанного поражения кожи, вызванного патогенной микрофлорой и патогенными или условно патогенными грибами. Недостатком этого средства, как, впрочем, и многих других, содержащих клотримазол или другие азолы, является быстрое

20 формирование резистентности у патогенных и условно патогенных грибов, вследствие чего такие препараты в лучшем случае вызывают временное облегчение, и болезнь приобретает хронический или рецидивирующий характер, вследствие чего полного излечения при их использовании так и не достигается.

Известное средство «Вагинальная фармацевтическая композиция для лечения

25 неспецифических кольпитов в форме pessaria, содержащая в качестве активного компонента клотримазол и цефазолин или фурацилин (RU 23475689), а также средство для лечения заболеваний кожи с первичным и вторичным инфицированием, выполненное в лекарственной форме для наружного применения, содержащее аскорбиновую кислоту и антимикотик (RU 2323729, RU 2321409).

30 К недостаткам указанных средств можно отнести ограничение использования для лечения практически только неспецифических кольпитов. Так же, как и в предыдущих случаях вследствие сформировавшейся резистентности у циркулирующей микрофлоры и ослабленного иммунитета народонаселения вследствие множества причин [И.Б. Шилова и соавт. Современные лекарственные средства для лечения дерматомикозов.

35 Хим.-фарм. журнал, т. 38, №4, 2004 г] эффективность указанных средств в течение последних десятилетий стала заметно снижаться.

Одно из наиболее близких аналогов (по составу и назначению) с предлагаемыми нами композиций является противогрибковое средство в сочетании с ингибитором адгезии эпителиальных или эндотелиальных клеток, пригодного для местного лечения

40 кандидамикозов (вульвовагинального кандидоза, молочницы ротовой полости, пеленочной молочницы, интертригинозной экземы). Противогрибковое средство, представляющее собой азол (клотримазол, бифоназол, миконазол, эконазол, изоконазол, итраконазол, фентиконазол, тиоконазол, сертиконазол, омоконазол, оксиконазол, флуконазол, ингибитор сквален-эпоксидазы, предпочтительно нафтитин или

45 тербинафин), ингибитор адгезии эпителиальных клеток или эндотелиальных клеток (нестероидные противовоспалительные средства: мефенамовая кислота, кетопрофен, ибупрофен, лорноксикам, флуфенамовая кислота, диклофенак, пироксикам) (RU 2008148977) (прототип).

Недостатком указанной комбинации является то, что включение в комбинацию препаратов, значительно повышающих стоимость готовой лекарственной формы, а также то, что к настоящему времени к препаратам с указанными соотношениями компонентов, сформировалась резистентность у большинства грибковых патогенов. Поэтому применение их, особенно в течение последних десятилетий, стало малоэффективным.

Раскрытие изобретения

Задачей настоящего изобретения является получение антифунгальных композиций эвтектического типа, обладающих повышенным антифунгальным эффектом в отношении типовых культур и клинических штаммов микроорганизмов родов *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*, *Pityrosporum*, а также возбудителей кандидоза, вызываемого условно патогенными дрожжеподобными грибами рода *Candida* и активными к штаммам с уже сформировавшейся резистентностью.

Эта цель достигается тем, что в отличие от известных комбинированных антимикробных препаратов, в лекарственное средство той или иной формы в качестве активного начала вводится заранее приготовленная бинарная (или другой мерности) эвтектическая композиция антимикотических веществ. Получение эвтектик обычно осуществляются для высокоплавких исходных составляющих (соли, металлы, оксиды металлов) методом, так называемого твердофазного синтеза, включающего многократное попеременное сочетание эффективного измельчения и проплавки исследуемого материала. Органические вещества, к которым относится большинство лекарственных веществ, вследствие рыхлости кристаллической структуры в этом не нуждаются. Достаточно для этого использовать обычные приемы измельчения и смешения, например, в обычной аптечной ступке рассчитанных количеств компонентов эвтектики. Состав эвтектики для исследуемой системы предварительно находят по построенным диаграммам состояния (плавкости), используя результаты термоаналитических экспериментов серий сканирования образцов полного диапазона соотношений смешиваемых компонентов по широко известным алгоритмам, например [В.Я. Аносов, М.И. Озерова, Ю.Я. Фиалков, Основы физико-химического анализа, Наука, Москва (1976), с. 503].

Для повышения эффективности измельчения и смешивания компонентов смеси мы использовали широко известный прием растирания в присутствии легко испаряющегося растворителя, например, спирта этилового, взятого примерно в количестве 5-10% от массы смешиваемых веществ до полного его испарения. Далее в зависимости отготавливаемой лекарственной формы эвтектическую дисперсию подвергают стандартной технологии влажного или сухого (последнее - предпочтительнее) гранулирования и затем таблетуют или заполняют капсулы полученным гранулятом.

В отношении случаев приготовления лекарственного средства для местного или наружного применения, например, крема или мази для лечения инфицированных ран и других повреждений кожи или слизистых поверхностей с включением эвтектики тербинафина с клотримазолом, например, крема 5%-ного в количестве 100 граммов, задача решается следующим образом.

Берут 3,650 г ($5 \times 0,730 = 3,650$ г, где 0,730- относительный массовый коэффициент из табл. 1, пример 1) сухой субстанции Клотримазол и 1,350 г ($5 \times 0,270 = 1,350$) сухой субстанции Тербинафин и растирают в фарфоровой ступе при нормальных температурных условиях в присутствии спирта этилового, взятом в количестве примерно 5-10% от массы твердой смеси до полного его испарения. Для удаления остатков растворителя полученный продукт выдерживают в сушильном шкафу при 105°C до

постоянной массы. Полученная указанным способом композиция представляет собой тонкодисперсный порошок белого цвета плохо растворимый в воде и спирте.

Полученный комбинированный состав, соответствующий эвтектическому составу лекарственной антифунгальной системы «Клотримазол-Тербинафин» смешивают в ступке с 95 граммами стандартного коммерческого 5% крема «Декспантенол» или «Бипонтен», добавляя его небольшими порциями при постоянном перемешивании пестиком до получения однородной массы лечебного средства массой 100 г.

Осуществление изобретения

Антигрибковое действие заявленных лекарственных композиций было изучено в соответствии с требованиями «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» Под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, проф. Р.У. Хабриева (Медицина, М. 2005 г., с. 832).

Точную навеску (0,1000 г) индивидуального вещества или твердой дисперсии растворяли в 1 мл диметилформамида (ДМФА) или диметилсульфоксида (ДМСО), отбирали микропипеткой аликвоту 0,1 мл и доводили водой очищенной до 50 мл (основной раствор).

Затем для реализации микрометода серийных разведений из основного раствора с использованием жидкой питательной среды (бульона) на стерильных 96-луночных планшетах были получены двукратные разведения 0,5; 0,25; 0,125; 0,0625; 0,03125; 0,015625. После чего их инокулировали приготовленной суспензией исследуемого микроорганизма. Затем планшет герметично закрывали крышкой для предотвращения высыхания содержимого лунок и инкубировали в обычной атмосфере при температуре 35°C в течение 24 часов. Для определения наличия роста микроорганизма планшет с посевами просматривали в проходящем свете. Наличие роста оценивали визуально и спектрофотометрически.

30

35

40

45

Таблица 1. Состав и температуры плавления некоторых эвтектических
противогрибковых дисперсных систем.

№ п/п	Эвтектическая пара	Состав		Относитель- ный массовый коэффициент	Т. плавл., °С
		Процен т, моль	Процент, масс.		
1	Клотримазол:Тербинафин	71:29	73,0:27,0	0,730:0,270	135,8
2	Клотримазол: Нифуратель	78:22	75,9:24,1	0,759:0,457	143
3	Клотримазол: Флуконазол	44:56	46,9:53,1	0,469:0,531	105
4	Кетоконазол: Флуконазол	34:66	47,2:52,8	0,472:0,528	115
5	Кетоконазол: Клотримазол	30: 70	33,5: 66,5	0,335:0,665	118
6	Кетоконазол: Тербинафин	70:30	79,1:20,9	0,791:0,209	135
7	Итраконазол: Кетоконазол	36:64	42,8:57,2	0,428:0,572	132
8	Итраконазол: Клотримазол	35:65	52,4:47,6	0,524:0,476	126
9	Итраконазол: Флуконазол	20:80	36,5:63,5	0,365:0,635	128
10	Итраконазол: Тербинафин	72:28	87,8:12,2	0,878:0,122	150
11	Итраконазол: Нифуратель	64:36	81,5:18,5	0,815:0,185	156
12	Флуконазол: Тербинафин	60:40	54,3:45,7	0,543:0,457	126
13	Итраконазол : Диклофенак	40:60	61,4: 38,6	0,614:0,386	121,8
14	Клотримазол : Диклофенак	50:50	44,0:56,0	0,440:0,560	135
15	Флуконазол : Диклофенак	54:46	54,8:45,2	0,548:0,452	116
16	Клотримазол : Нитроксилин	62:38	74,7:25,3	0,747:0,253	124
17	Клотримазол : Анестезин	31:69	49,6:50,4	0,496:0,504	67
18	Клотримазол : Тинидазол	46:54	54,3:45,7	0,543:0,457	109,8
19	Флуконазол : Тинидазол	42:58	47,3:52,7	0,473:0,527	101,7

Таблица 2.

Значения минимальных подавляющих концентраций (МПК, мкг/мл) индивидуальных веществ и некоторых эвтектических пар с их участием

Индивидуальные вещества или двойные эвтектики (% мол)	МПК, мкг/мл		
	<i>N. Candida albicans</i>	<i>R. Candida albicans</i>	
Тербинафин CAS-91161-71-6	≥ 1000	≥ 1000	
Кетоконазол CAS-65277-42-1	31,25	7,81	
Флуконазол CAS-86386-73-4	125	500	
Клотримазол CAS-23593-75-1	125	≥ 1000	
Итраканозол CAS-84625-61-6	125	≥ 1000	
Нитроксилин CAS-4008-48-4	≥ 1000	≥ 1000	
Нифуратель CAS-4936-47-4	31,25	≥ 1000	
Кетоконазол CAS-65277-42-1	31,25	7,81	
Диклофенак CAS-15307-86-5	≥ 1000	≥ 1000	
Клотримазол- Нифуратель (78:22)	0,98	7,81	
Итраканозол- Тербинафин (72:28)	1,95	≥ 1000	
Клотримазол- Нитроксилин (62:38)	3,91	≥ 1000	
Итраканозол- Нифуратель (64-36)	≥ 1000	3,91	
Итраканозол –Диклофенак (40-60)	3,91	7,81	
	<i>N. Cand</i>	<i>R.Cand 613</i>	<i>R.Cand 610</i>
Итраконазол-Флуконазол (20-80)	7,81	–	–
Итраконазол-Клотримазол (35-65)	7,81	–	–
Итраконазол-Кетоконазол (36-64)	3,91	–	0,244
Клотримазол-Флуконазол (44-56)	0,244	–	0,244
Кетоконазол- Клотримазол (30-70)	1,95	–	7,81
Кетоконазол-Тербинафин (70-30)	7,81	1,95	0,244
Клотримазол- Тербинафин (71-29)	15,63	3,91	1,95
Итраканозол- Тербинафин (72-28)	1,95	≥ 1000	≥ 1000
Флуконазол: Тинидазол (42:58)	0,24	–	–
Клотримазол: Анестезин (31:69)	31,25	–	–

Сравнивая полученные величины МПК для эвтектических смесей дисперсных систем двух противогрибковых веществ с аналогичными данными, найденными в отношении исходных индивидуальных составляющих (табл. 2), можно видеть достоверное весьма существенное уменьшение их абсолютных значений практически во всех случаях, что однозначно свидетельствует о более высокой эффективности эвтектических смесей в пересчете на каждое из составляющих эту композицию индивидуальных веществ. Так эвтектическая смесь «Клотримазол:Флуконазол» оказалась в 512 раз (125/0,244) эффективнее индивидуального Клотримазола и во столько же раз эффективнее индивидуального Флуконазола по показателю МПК по отношению к штамму Norm. *Candida albicans*. По отношению к резистентному штамму (Rez. *Candida albicans*) такая смесь оказалась эффективнее индивидуального Флуконазола более чем в 2 тысячи раз (500/0,244), а в пересчете на чистый Клотримазол она превосходит активность последнего как минимум более чем в 4 тысячи раз (1000/0,244).

- Система «Кетоконазол: Клотримазол» в эвтектическом соотношении оказалась в 16 (31,25/1,95) раз более эффективной, чем кетоконазол в чистом виде и в 64 (125/1,95) раза эффективнее исходного индивидуального клотримазола по показателю МПК для штамма Norm. *Candida albicans*. По отношению к резистентному штамму (Rez. *Candida albicans*) смесь этих компонентов в эвтектическом соотношении оказалась в 128 раз (1000/7, 81) эффективнее чистого клотримазола по отношению к этому же штамму гриба.

- Система «Итраконазол: Кетоконазол» в эвтектическом соотношении оказалась в 32 раза (125/3,91) более эффективной по отношению к N. *Candida albicans*, чем итраконазол в чистом виде и в 8 раз (31,25/3,91) эффективнее исходного кетоконазола по показателю МПК для данного микроорганизма. Что же касается резистентного штамма (R. Cand a. 610), то судя по величинам МПК активность эвтектической смеси превосходит в 4 тысячи раз (1000/0,244) чистый итраконазол и в 32,5 раза (7,81/0,244) превосходит индивидуальный Кетоконазол.

- Система «Итраконазол: Клотримазол» в эвтектическом соотношении оказалась в 16 раз (125/7,81) более эффективной, чем индивидуальные противогрибковые вещества Итраконазол и Кетоконазол в расчете на каждый из них по отдельности, судя по показателю МПК по отношению к N. *Candida albicans*. Аналогичные показатели эффективности эвтектической смеси по отношению к резистентному штамму определить не удалось из-за недостаточной растворимости компонентов смеси в использованных растворителях, что не позволило достоверно вычислить концентрацию активных составляющих в последующих разведениях.

- Система «Итраконазол: Тербинафин» в эвтектическом соотношении оказалась в 64 раза (125/1,95) более эффективной, чем индивидуальное противогрибковое вещество итраконазол и в 512 раз (1000/1,95) более эффективной по отношению к N. *Candida albicans* в пересчете на индивидуальный тербинафин по показателю МПК.

- Система «Итраконазол: Флуконазол» в эвтектическом соотношении оказалась в 16 раз (125/7,81) более эффективной в пересчете на чистый итраконазол и во столько же раз активнее, чем индивидуальное вещество Флуконазол по показателю МПК для данного микроорганизма. Аналогичные показатели эффективности эвтектической смеси по отношению к резистентному штамму определить не удалось из-за недостаточной растворимости компонентов смеси в использованном растворителе.

- Система «Итраконазол: Нифуратель» в эвтектическом соотношении оказалась в 125 раз более эффективной, чем итраконазол в чистом виде и в 31 раз более эффективной, чем нифуратель по показателю МПК для данного микроорганизма.

- Система «Кетоконазол: Тербинафин» в эвтектическом соотношении оказалась в 4 раза (31,25/7,81) более эффективной, чем чистый кетоконазол и в 128 раз (1000/7,81) более эффективной при пересчете на чистый тербинафин по показателю МПК для данного микроорганизма. По отношению к резистентной форме *Candida albicans* 610 по показателю МПК этот состав оказался эффективнее в 32 раза и в 4 тыс.раз активнее исходных в чистом виде соответственно кетоконазола и тербинафина.

- Система «Клотримазол: Тербинафин» в эвтектическом соотношении оказалась в 8 раз (125/15,63) более эффективной, чем клотримазол и в 64 раза (1000/15,63) более эффективной, чем тербинафин по показателю МПК по отношению к нормальной форме (*N. Candida albicans*) и в 256 раз (1000/3,91) эффективнее по отношению к резистентной форме *R. Candida albicans* 613.

- Система «Клотримазол: Нифуратель» в эвтектическом соотношении оказалась в 127,5 раз (125/0,98) более эффективной, чем клотримазол и в 31,9 раз (31,25/0,98) более эффективной, чем нифуратель в чистом виде по отношению к нормальной форме *N. Candida albicans*. В то же время такая смесь оказалась эффективнее в 128 раз (1000/7,81), чем клотримазол и в 4 раза активнее, чем нифуратель в чистом виде по отношению к *R. Candida albicans*.

- Система «Клотримазол: Нитроксолин» в эвтектическом соотношении оказалась в 32 раза (125/3,91) более эффективной, чем клотримазол и в 255 раз (1000/3,91) более эффективной, чем нитроксолин по показателю МПК для данного микроорганизма.

Во всех приведенных случаях скачок активности композиций связан с эвтектической формой состояния веществ, включенных в дисперсию. Таким образом, можно говорить об обнаружении нами новой системы доставки противогрибкового лекарственного вещества, каким является эвтектическая дисперсия, приводящая к значительно более высокой эффективности такой формы, что может служить, по крайней мере, основанием для уменьшения дозировок лекарства. Последнее может иметь не только положительные экономические последствия от применения лекарств на основе эвтектических композиций, но и приведет к снижению рисков, связанных с побочными нежелательными последствиями от применения высоких доз лекарств, применение которых часто вынужденно диктуется клиническими обстоятельствами.

(57) Формула изобретения

Антигрибковая композиция эвтектического типа, характеризующаяся тем, что содержит бинарную эвтектическую комбинацию, отвечающую составу двойной эвтектики $\pm 2\%$ мол., выбранную из: Клотримазол:Тербинафин 71:29% мол., Клотримазол:Нифуратель 78:22% мол., Клотримазол:Флуконазол 44:56% мол., Кетоконазол:Флуконазол 34:66% мол., Кетоконазол:Тербинафин 70:30% мол., Итраконазол:Кетоконазол 36:64% мол., Итраконазол:Клотримазол 35:65% мол., Итраконазол:Флуконазол 20:80% мол., Итраконазол:Тербинафин 72:28% мол., Итраконазол:Нифуратель 64:36% мол., Флуконазол:Тербинафин 60:40% мол., Итраконазол:Диклофенак 40:60% мол., Клотримазол:Диклофенак 50:50% мол., Флуконазол:Диклофенак 54:46% мол., Клотримазол:Нитроксолин 62:38% мол., Клотримазол:Анестезин 31:69% мол., Клотримазол:Тинидазол 46:54% мол., Флуконазол:Тинидазол 42:58% мол.