



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **70983** (13) **U**
(51) МПК (2012.01)

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61P 15/00
A61P 31/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 00434	(72) Винахідник(и): Давтян Лена Левонівна (UA), Поліщук Юлія Петрівна (UA), Тарасенко Вікторія Олександрівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 16.01.2012	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.06.2012	(73) Власник(и): Давтян Лена Левонівна, вул. Автозаводська, 25-в, кв. 20, м. Київ, 04114 (UA), Поліщук Юлія Петрівна, вул. Автозаводська, 25-в, кв. 2, м. Київ, 04114 (UA), Тарасенко Вікторія Олександрівна, пр. Оболонський, 7-г, кв. 105, м. Київ, 04205 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.06.2012, Бюл.№ 12	(74) Представник: Лерантович Еліна Томашівна, реєстр. №285

(54) КОМПОЗИЦІЯ СПЕРМІЦИДНОЇ ТА АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ДІЇ У ФОРМІ КРЕМУ

(57) Реферат:

Композиція сперміцидної та антибактеріальної дії у формі крему містить метронідазол, пропіленгліколь та допоміжні речовини. Додатково композиція містить 8-оксихіноліну сульфат та як допоміжні речовини містить - камедь гуарову, камедь ксантанову, молочну кислоту, гліцерин, вазелінову олію, емульгатор № 1, воду очищену.

UA 70983 U

Корисна модель належить до галузі медицини та фармації, а саме до лікарських засобів у вигляді крему, і може знайти застосування в гінекологічній практиці для інтравагінальної контрацепції.

На теперішній час проблема попередження незапланованої вагітності є вельми актуальною. Низька культура контрацептивної поведінки жінок призводить до значної кількості абортів, які часто є причиною суттєвих порушень здоров'я жінки до самого до летального виходу. Не зменшуючи значення гормональної контрацепції, слід визнати, що вона викликає явні побічні ефекти. Разом з тим, дуже розповсюджені статеві інфекції, від яких засоби оральної гормональної контрацепції не спроможні захистити. У зв'язку з цим актуальним є використання засобів місцевої контрацепції, перевага яких полягає в їх безпеці, відсутності протипоказань, а також у захисній дії проти захворювань, що передаються статевим шляхом. Доведено, що з використанням бар'єрних методів контрацепції їх ефективність підвищується за рахунок комбінованого застосування зі сперміцидами (пастами, кремами, гелями). За даними літератури, при використанні як сперміциду монооксинолу-9 відмічено зменшення захворювання на гонорею на 24 %, хламідіозом - на 22 %, а при використанні бензалконію хлориду - на 65 % і 42 % відповідно. Однак при тривалому застосуванні вони викликають побічні ефекти.

В розвитку патологічного процесу велике значення має колонізаційна резистентність слизової піхви, в результаті якої відбувається прогрес запального процесу і яка визначає стійкість епітелію слизової до колонізації умовно-патогенними мікроорганізмами.

Важливе місце для лікування інфекційно-запальних захворювань піхви займає місцева терапія, тобто основними лікарськими формами є мазі, креми, гелі, пасти для інтравагінального застосування. У цьому напрямку актуальним є створення засобів місцевої контрацепції, що комбінують сперміцидну та антибактеріальну дію і спроможні не тільки попереджати від небажаної вагітності, але і є засобами профілактики захворювань, що передаються статевим шляхом.

Існує лікувально-профілактичний засіб з антибактеріальною і сперміцидною дією (пат. UA № 89682, ОАО "Нижегородский Химико-Фармацевтический Завод" (Ru)). Засіб виконано у вигляді таблетки для інтравагінального введення, що містить хлоргексидин або його сіль і основу, яка як головну складову містить лактозу й інші фармацевтично прийнятні допоміжні речовини.

До недоліків слід віднести те, що він не має комплексної дії.

Відомий вагінальний засіб, виконаний у вигляді супозиторію, який містить принаймні ефективну кількість одного антимікробного агента місцевого застосування, вибраного з групи, що містить, зокрема, хлоргексидину глюконат і життєздатну колонію мікрокапсульованих молочнокислих бактерій (патент РФ № 2147431).

Однак відомо, що одночасне застосування антибактеріальних агентів і бактерій є небажаним, також відомо, що вміст хлоргексидину кількістю, що входить в супозиторій збільшує ризик виникнення побічних ефектів.

Найбільш близьким до корисної моделі за складом і дією є гель метронідазолу, який містить метронідазол, пропіленгліколь, етанол, динамієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти, метилоксибензоат, пропілоксибензоат, карбоксиполіметилен 940, триетаноламін та воду (РЛС-Доктор: Регистр лекарственных средств России. - М.: ООО "ЗДС-2003", 2003. - Вып. 6. - С. 531). Однак, метронідазол як антимікробний засіб не забезпечує достатньо широкого спектру дії, він має направлену дію для лікування трихомоніазу у жінок.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення композиції сперміцидної та антибактеріальної дії, у якій шляхом підбору компонентів досягалася б комплексна дія, що комбінує сперміцидну та антибактеріальну дію і спроможна не тільки попереджати від небажаної вагітності, але і є засобами профілактики захворювань, що передаються статевим шляхом.

Поставлена задача вирішується таким чином, що композиція сперміцидної та антибактеріальної дії у вигляді крему, що заявляється, містить метронідазол, пропіленгліколь, 8-оксихіноліну сульфат та допоміжні речовини - камедь ксантанову, камедь гуарову, молочну кислоту, гліцерин, вазелінову олію, емульгатор № 1 та воду очищену, при наступному співвідношенні компонентів мас. %:

метронідазол	0,125-0,75
8-оксихіноліну сульфат	0,03-0,1
молочна кислота	0,120-0,130
камедь гуарова	0,15-0,25
камедь ксантанова	0,75-0,85
гліцерин	4,0-6,0
вазелінова олія	18,0-20,0

емульгатор № 1	5,0-8,0
пропіленгліколь	4,0-6,0
вода очищена	решта.

Технічний результат, отриманий при здійсненні корисної моделі, виражається у виявленні високого рівня поліфакторної специфічної активності з одночасним зниженням і виключенням негативних побічних явищ.

5 8-оксихіноліну сульфат (хінозол) (ДФУ) - як органічна сполука гетероциклічного ряду, активний відносно грамнегативних бактерій та деяких грампозитивних, ефективний також відносно до грибів роду *Candida* та інш.

10 Метронідазол (Ph Eur) - антибактеріальний препарат, який є похідним нітроїмідазолу. За довгі роки присутності на вітчизняному ринку метронідазол завоював популярність у споживача завдяки своїй ефективності і оптимальному співвідношенню ціна/якість. Механізм дії обумовлений проникненням всередину мікроорганізму молекули препарату, вбудовуванням його нітрогрупи в дихальний ланцюг найпростіших та анаеробів, що порушує дихальні процеси і спричиняє загибель клітин. У деяких видів анаеробів пригнічує синтез ДНК і спричиняє її деградацію (розрив ниток), таким чином, надається виражена бактерицидна дія.

15 Згідно з проведеним мікробіологічним дослідженням встановлена активність метронідазолу по відношенню до більшості анаеробів - як грамнегативних, так і грампозитивних: бактероїдів (*B. fragilis*), клостридій (включаючи *C. difficile*), *Fusobacterium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *P. niger*, *G. Vaginalis*. До метронідазолу чутливі найпростіші (*T. vaginalis*, *E. histolytica*, *G. lam-blia*, *L. intestinalis*, *E. coli*, *Leishmania* spp.).

20 Молочна кислота (ДФУ) - α -оксіпропіонова одноосновна оксикарбонова кислота, яка характеризується високими дифузійними властивостями, помірною здатністю до підкислення, сильною антимікробною дією, здатністю підтримувати кислу реакцію середовища піхви (pH3, 8-4,4), та стимулювати ріст лактобактерій, і створювати несприятливі умови існування кокової флори.

25 Гуарова камедь - це комплекс полісахаридів, які розчиняються у воді і практично не всмоктуються в кишечнику.

Камедь ксантанову у фармацевтичній технології використовується у складі пероральних лікарських препаратів та препаратів для місцевого використання як стабілізатор, загусник та емульгатор.

30 Гліцерин використовується в фармації як зм'якшувальний засіб або основа мазей.

Вазелінова олія використовується для створення пластичних, стійких форм.

Емульгатор № 1 використовують для формування стабільної дрібнодисперсної системи декількох незмішуваних фаз, тобто сприяє утворенню і підвищенню стійкості емульсії. Емульгатори створюють гарну емульсійну основу для мазей типу масло/вода, дають стійкість і рівномірність розподілу лікарських речовин у мазевій основі.

35 Пропіленгліколь - безбарвна в'язка гігроскопічна рідина зі слабким характерним запахом і солодкуватим смаком. Використовується у фармацевтиці як допоміжна речовина: розчинник багатьох нерозчинних у воді речовин; запобігає висиханню водної фази в мазях, гелях, кремах; пом'якшує консистенцію полімерних плівок, сприяє всмоктуванню багатьох речовин. 40 Пропіленгліколь виявляє стабілізуювальні та осмотичні властивості; має антиокислювальну, консервуювальну дію.

Результати клінічної перевірки підтверджують ефективність препарату і переваги над відомими препаратами того ж призначення.

Спосіб приготування крему.

45 У половині води очищеної розчиняють камедь гуарову та камедь ксантанову. В іншій частині води розчиняють хінозол. Обидві частини об'єднують, ретельно перемішують, отримують гелієву основу. Метронідазол суспендують з пропіленгліколем та поступово вводять в гелієву основу. Окремо отримують масляну фазу - масло вазелінове сплавляють з емульгатором № 1. Об'єднують масляну фазу з гелієвою основою. При перемішуванні додають гліцерин, потім 50 молочну кислоту. Все ретельно перемішують до одержання однорідної м'якої маси.

Якісне та кількісне співвідношення діючих та допоміжних речовин, що є оптимальним, обґрунтованим на основі всебічних експериментальних досліджень.

У результаті наукового експерименту встановлено фізико-хімічні, технологічні властивості крему, а також мікробіологічна чистота. Регулювання осмотичної активності може досягнути за рахунок введення до основи гідрофільно-неводного розчинника (ГНР) (пропіленгліколь). 55 Зазначений ГНР також забезпечує пенетрацію діючих речовин.

Приклад 1.

За результатами досліджень встановлені наступні показники: осмотична активність $124,6 \pm 1,9$ %, мікробіологічна чистота (не більш ніж 10^2 бактерій і 10^2 грибів у 1 г препарату; відсутність в 1 г препарату *S.aureus*, *P.aeruginosa*; не більш ніж 10 мікроорганізмів із родини Enterobacteriaceae і інших грамнегативних паличок у 1 г препарату, що відповідає вимогам ДФУ протягом 2-х років зберігання.

Приклад 2. Варіанти складів крему наведені у таблиці.

Крем за варіантами 2-4 оптимальний за фізико-хімічними показниками і має ефективну фармакологічну дію. Вони виконані з різним дозуванням діючої речовини.

Кількісний вміст компонентів допоміжних речовин за варіантами 1 і 5 не відповідає заявленим параметрам. Одержаний за цими варіантами крем має відхилення від технологічних і фармакологічних вимог.

Компоненти	Варіант № 1	Варіант № 2	Варіант № 3	Варіант № 4	Варіант № 5
	%	%	%	%	%
метронідазол	0,1	0,125	0,3	0,75	0,85
8-оксихіноліну сульфат	0,01	0,03	0,07	0,1	0,15
молочна кислота	0,1	0,120	0,125	0,130	0,135
камедь гуарова	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3
камедь ксантанова	0,5	0,75	0,78	0,85	0,9
гліцерин	3,0	4,0	5,5	6,0	7,0
вазелинова олія	17,0	18,0	19,0	20,0	21,0
пропіленгліколь	3,0	4,0	5,5	6,0	7,0
емульгатор № 1	4,0	5,0	6,0	8,0	9,0
вода очищена	решта	решта	решта	решта	решта.

Приклад 3.

З метою встановлення оптимальної концентрації метронідазолу, 8-оксихіноліну сульфат та молочної кислоти проведені дослідження щодо визначення антимікробної активності (метод *in vitro*). У роботі використовували 18-24 год. культуру мікроорганізмів і агар Мюллера-Хінтона (Дагестанський НДІ живильних середовищ). Визначення проводили методом дифузії в агар (метод "колодязів") на двох шарах суцільного живильного середовища в чашках Петрі шляхом порівняння розмірів зон пригнічення росту тест-мікроорганізмів.

Приклад 4.

У відповідності з рекомендаціями ВООЗ для оцінки активності препарату використовували тест-штами *S.aureus* ATCC 26923, *E.coli* ATCC 25922, *P.aeruginosa* ATCC 27853, *B.subtilis* ATCC 6633, *P.vulgaris* ATCC 4636, *C.albicans* ATCC 885/653.

Мікробне навантаження (за стандартом McFarland) складало 10 мікробних клітин на 1 мл середовища.

Порівняльний аналіз отриманих експериментальних даних показав, що оптимальною концентрацією (метод *in vitro*) метронідазолу в складі крему є - 0,125-0,75; 8-оксихіноліну сульфат - 0,03-0,1; молочної кислоти - 0,120-0,130.

Мікробіологічними дослідженнями доведено доцільність введення метронідазолу в основу крему у вигляді суспензії з пропіленгліколем.

Встановлені параметри дають змогу сертифікувати цю лікарську форму і організувати виробничий процес щодо її приготування.

Таким чином, запропонований засіб комбінує сперміцидну та антибактеріальну дії і спроможний не тільки попереджати від небажаної вагітності, але і використовуватися для профілактики захворювань, що передаються статевим шляхом.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Композиція сперміцидної та антибактеріальної дії у формі крему, що містить метронідазол, пропіленгліколь та допоміжні речовини, яка **відрізняється** тим, що додатково містить 8-оксихіноліну сульфат та як допоміжні речовини містить - камедь гуарову, камедь ксантанову, молочну кислоту, гліцерин, вазелинову олію, емульгатор № 1, воду очищену, при наступному співвідношенні компонентів мас. %:

метронідазол	0,125-0,75
8-оксихіноліну сульфат	0,03-0,1
молочна кислота	0,120-0,130

камедь гуарова	0,15-0,25
камедь ксантанова	0,75-0,85
гліцерин	4,0-6,0
вазелінова олія	18,0-20,0
емульгатор № 1	5,0-8,0
пропіленгліколь	4,0-6,0
вода очищена	решта.

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

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