



УКРАЇНА

(19) UA (11) 39965 (13) C2

(51) 7 A61K9/48, A61K35/74, A61P15/18,  
A61P31/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) ВІРУСОЦИДНИЙ, БАКТЕРИЦИДНИЙ ТА РУЙНУЮЧИЙ СПЕРМАТОЗОЇДИ ВАГІНАЛЬНИЙ ЗАСІБ І ВАГІНАЛЬНИЙ СУПОЗИТОРІЙ (ВАРІАНТИ)**

(21) 96052120

(22) 02.12.1994

(24) 16.07.2001

(31) 08-161659, 08-301966

(32) 03.12.1993, 07.09.1994

(33) US

(86) PCT/US94/13882, 02.12.1994

(46) 16.07.2001, Бюл. № 6, 2001 р.

(72) Форд Ларрі С., US

(73) Лайфор Леборетріз ЛТД, US

(56) NT, A, 7602890, 21.09.1976

(57) 1. Вагинальное средство, содержащее: эффективное количество фармацевтически приемлемого антимикробного агента местного применения; по крайней мере  $10^3$  жизнеспособных бактерий *Lactobacillus acidophilus* или их вариант *Lactobacillus rhamnosus*, причем указанные бактерии микрокапсулированы, поэтому они сохраняют жизнеспособность при хранении, несмотря на наличие антимикробного агента, так как вещество, составляющее оболочку микрокапсул с бактериями, таково, что оно высвобождает бактерии в результате контакта с влагой во влагалище; и фармацевтически приемлемый носитель, тщательно смешанный с антимикробным агентом и микрокапсулированными бактериями.

2. Вагинальное средство по п. 1, **отличающееся** тем, что в его состав входит эффективное количество сперматоцидного агента.

3. Вагинальное средство по п. 1, **отличающееся** тем, что в его состав дополнительно введена фармацевтически приемлемая буферная смесь, которая поддерживает pH суппозитория от 3,0 до 5,0.

4. Вагинальное средство по п. 3, **отличающееся** тем, что буферная смесь поддерживает pH в пределах от 4,3 до 4,5.

5. Вагинальное средство по п. 1, **отличающееся** тем, что антимикробный агент выбран из группы, состоящей из бензалконийхлорида, метилбензэтонийхлорида, цетилпиридинийхлорида, алкилтриметиламмонийбромидов, хлоргексидинглюконата и йодповидона.

6. Вагинальное средство по п. 1, **отличающееся** тем, что содержит по крайней мере три антимикробных агента, один из которых выбран из группы, состоящей из бензалконийхлорида, метилбензэтонийхлорида, цетилпиридинийхлорида, алкилтриметиламмонийбромидов, хлоргексидинглюко-

ната и йодповидона, а два других антимикробных агента представляют собой имидазидинилмочевину и диазолидинилмочевину.

7. Вагинальное средство по п. 1, **отличающееся** тем, что в нем бактерии *Lactobacillus acidophilus* или *Lactobacillus rhamnosus* капсулированы в оболочку из альгината натрия.

8. Вагинальное средство по п. 1, **отличающееся** тем, что бактерии *Lactobacillus acidophilus* или *Lactobacillus rhamnosus* капсулированы в оболочку из сополимера акриловой метакриловой кислот.

9. Вагинальное средство по п. 1, **отличающееся** тем, что оболочка для капсулированных бактерий *Lactobacillus acidophilus* или *Lactobacillus rhamnosus* состоит из поливинилпирролидона и дивинилбензола.

10. Вагинальное средство по п. 1, **отличающееся** тем, что оболочка для капсулированных бактерий *Lactobacillus acidophilus* или *Lactobacillus rhamnosus* состоит из поливинилповидона.

11. Вагинальное средство по п. 1, **отличающееся** тем, что в его состав входит аскорбиновая кислота в количестве, эффективном для увеличения вязкости цервикальной слизи.

12. Вагинальный суппозиторий, содержащий эффективное количество фармацевтически приемлемого антимикробного агента местного действия; по крайней мере примерно  $10^3$  жизнеспособных бактерий вида *Lactobacillus acidophilus* или его варианта *Lactobacillus rhamnosus*, при этом указанные бактерии микрокапсулированы и поэтому бактерии остаются жизнеспособными во время хранения суппозитория, несмотря на наличие антимикробного агента, так как покрытие капсул с бактериями таково, что оно высвобождает бактерии при контакте с влагой во влагалище, и фармацевтически приемлемый носитель, тщательно смешанный с антимикробным агентом и микрокапсулированными бактериями.

13. Вагинальный суппозиторий по п. 12, **отличающийся** тем, что он содержит эффективное количество сперматоцидного агента, выбираемого из группы, состоящей из ноноксинола 9 или октоксинола 9.

14. Вагинальный суппозиторий по п. 13, **отличающийся** тем, что в его состав входит эффективное количество фармацевтически приемлемой буферной смеси, которое поддерживает pH суппозитория в пределах от 3,0 до 5,0.

(19) UA (11) 39965 (13) C2

15. Вагинальный суппозиторий по п. 14, **отличающийся** тем, что буферная смесь поддерживает pH в пределах от 4,3 до 4,5.

16. Вагинальный суппозиторий по п. 15, **отличающийся** тем, что антимикробный агент выбран из группы, состоящей из бензалконийхлорида, метилбензэтонийхлорида, цетилпиридинийхлорида, алкилтриметиламмонийбромидов, хлоргексидинглюконата и йодповидона.

17. Вагинальный суппозиторий по п. 16, **отличающийся** тем, что содержит по крайней мере три антимикробных агента, один из которых выбран из группы, состоящей из бензалконийхлорида, метилбензэтонийхлорида, цетилпиридинийхлорида, алкилтриметиламмонийбромидов, хлоргексидинглюконата и йодповидона, при этом два других антимикробных агента представляют собой имидазидинилмочевину и диазолидинилмочевину.

18. Вагинальный суппозиторий по п. 17, **отличающийся** тем, что содержит по крайней мере  $10^6$  жизнеспособных бактерий вида *Lactobacillus acidophilus* или его варианта *Lactobacillus rhamnosus*.

19. Вагинальный суппозиторий по п. 18, **отличающийся** тем, что оболочка капсул с бактериями *Lactobacillus acidophilus* или *Lactobacillus rhamnosus* представляет собой альгинат натрия.

20. Вагинальный суппозиторий по п. 18, **отличающийся** тем, что оболочка капсул с бактериями *Lactobacillus acidophilus* или *Lactobacillus rhamnosus* состоит из сополимера акриловой и метакриловой кислот.

21. Вагинальный суппозиторий по п. 18, **отличающийся** тем, что оболочка для капсул с бактериями *Lactobacillus acidophilus* или *Lactobacillus rhamnosus* состоит из поливинилпирролидона и дивинилбензола.

22. Вагинальный суппозиторий по п. 18, **отличающийся** тем, что оболочка капсул с бактериями *Lactobacillus acidophilus* или *Lactobacillus rhamnosus* состоит из поливинилпирролидона.

23. Вагинальный суппозиторий по п. 12, **отличающийся** тем, что содержит от 12 до 3000 мг бензалконийхлорида, или метилбензэтонийхлорида, или от 25 до 4000 мг цетилпиридинийхлорида, или от 10 до 2000 мг хлоргексидинглюконата, или от 25 до 5000 мг йодповидона.

24. Вагинальный суппозиторий по п. 12, **отличающийся** тем, что он содержит примерно от 10 до 1000 мг имидазидинилмочевины или диазолидинилмочевины.

25. Вагинальный суппозиторий по п. 12, **отличающийся** тем, что он содержит примерно от 50 до 500 мг ноноксина 9 или октоксина 9.

26. Вагинальный суппозиторий по п. 12, **отличающийся** тем, что в него добавлена аскорбиновая кислота в количестве, эффективном для увеличения вязкости цервикальной слизи.

27. Вагинальный суппозиторий по п. 26, **отличающийся** тем, что он содержит 40-120 мг аскорбиновой кислоты.

28. Вагинальный суппозиторий, содержащий эффективное количество фармацевтически прием-

лемого антимикробного агента для местного применения, выбранного из группы, состоящей из бензалконийхлорида в количестве от 12 до 3000 мг, метилбензэтонийхлорида в количестве от 12 до 3000 мг, цетилпиридинийхлорида в количестве от 25 до 4000 мг, алкилтриметиламмонийбромидов в количестве от 25 до 4000 мг, хлоргексидинглюконата в количестве от 10 до 2000 мг и йодповидона в количестве от 25 до 5000 мг; от 10 до 1000 мг имидазидинилмочевины; от 10 до 1000 мг диазолидинилмочевины; от 50 до 500 мг ноноксина 9 или октоксина 9; от 40 до 120 мг аскорбиновой кислоты; эффективное количество фармацевтически приемлемой буферной смеси, которая поддерживает pH суппозитория в пределах от 4,3 до 4,5; по крайней мере примерно  $10^3$  жизнеспособных бактерий вида *Lactobacillus acidophilus* или его варианта *Lactobacillus rhamnosus*, причем эти бактерии капсулированы так, что они сохраняют жизнеспособность при хранении, несмотря на присутствие антимикробных агентов, так как вещество, создающее оболочку капсулы с бактериями таково, что оно высвобождает бактерии в момент контакта с влагой влагалища, и фармацевтически приемлемый носитель, тщательно смешанный с антимикробным агентом и микрокапсулированными бактериями.

29. Вагинальный суппозиторий по п. 28, **отличающийся** тем, что антимикробным агентом является бензалконийхлорид, и что каждый суппозиторий содержит примерно 120 мг бензалконийхлорида.

30. Вагинальный суппозиторий по п. 28, **отличающийся** тем, что антимикробным агентом является цетилпиридинийхлорид, и что каждый суппозиторий содержит от 50 до 1000 мг цетилпиридинийхлорида.

31. Вагинальный суппозиторий по п. 28, **отличающийся** тем, что антимикробным агентом является хлоргексидинглюконат, и что каждый суппозиторий содержит примерно от 25 до 1200 мг хлоргексидинглюконата.

32. Вагинальный суппозиторий по п. 28, **отличающийся** тем, что антимикробным агентом является йодповидон, и что каждый суппозиторий содержит примерно 120 мг йодповидона.

33. Вагинальный суппозиторий по п. 28, **отличающийся** тем, что бактериями являются *Lactobacillus rhamnosus* и бактерии капсулированы в оболочку, выбранную из группы покрытий для капсул, состоящей из оболочки из альгината натрия, оболочки из сополимера акриловой и метакриловой кислот, оболочки из поливинилпирролидона и дивинилбензола и оболочки из поливинилпирролидона.

34. Вагинальный суппозиторий по п. 30, **отличающийся** тем, что он имеет общую примерную массу около 1,2 грамма.

35. Вагинальный суппозиторий по п. 33, **отличающийся** тем, что в качестве носителей в нем использована гидроксипропилметилцеллюлоза и двуокись кремния.

Настоящее изобретение относится к области бактерицидных, вирицидных и сперматоцидных веществ. Более конкретно, настоящее изобретение относится к вагинальным сперматоцидным суппозиториям, обладающим высокой эффективностью для предотвращения заражения заболеваниями, передающимися половым путем при гетеросексуальных контактах.

Сперматоцидные агенты, такие как ноноксинол 9 или октоксинол 9, широко применялись в технике в суппозиториях, кремах, пенах как отдельно, так и в сочетании с различными механическими устройствами, прежде всего в целях контрацепции. Как сообщалось ранее, ноноксинол 9 обладает определенным бактерицидным действием и способен убивать вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), по крайней мере, в некоторых тестах *in vitro*. Применение ноноксинола 9 (или октоксинола 9) и других сперматоцидных и бактерицидных агентов в вагинально вводимых суппозиториях, кремах, пенах и тому подобное, имеет свои минусы, ввиду того, что эти агенты имеют тенденцию уменьшать или нарушать здоровую бактериальную флору влагалища и вызывать у женщин дрожжевые инфекции (кандидоз).

В свете вышесказанного всегда в практике существовала необходимость в контрацептивном агенте, который мог применяться женщиной интравагинально перед половым контактом, и который был бы высоко эффективен в качестве контрацептива и, возможно, что даже более важно, в качестве агента для предотвращения заражения многочисленными болезнями, передающимися половым путем. Необходимость в таком противозачаточном и профилактическом средстве еще более увеличилась со времени появления и распространения вируса ВИЧ среди гетеросексуалов. Более того, нужно такое противозачаточное и профилактическое средство, которое уменьшает вероятность появления у применяющей его женщины дрожжевых инфекций. Хотя прежняя техника признавала необходимость поддержания или восстановления здоровой бактериальной флоры во влагалище, единственное решение этой проблемы, которое предлагалось ранее, это души или другие способы введения во влагалище колонии *Lactobacillus acidophilus* (молочнокислых бактерий). Эти души или другие способы введения, однако, не являются стопроцентно эффективными, не решают ни проблему контрацепции, ни проблему защиты от заражения заболеваниями, передающимися половым путем при гетеросексуальных контактах.

Настоящее изобретение предлагает вагинальный суппозиторий, который не только помогает поддерживать или восстанавливать нормальную непатогенную микрофлору во влагалище, но и является контрацептивом и обеспечивает значительную защиту от заражения заболеваниями, передающимися половым путем.

Цель настоящего изобретения - предложить такой вагинальный суппозиторий, который был бы высокоэффективен для предотвращения заражения практически всеми заболеваниями, передаваемыми половым путем, и одновременно являлся бы противозачаточным средством.

Другой целью настоящего изобретения является вагинальный суппозиторий, который отвечает всем вышеперечисленным требованиям и, кроме того, делает его пользователей невосприимчивыми к дрожжевым инфекциям.

Вышеописанные и другие цели и преимущества достигаются вагинальным суппозиторием или другим средством введения во влагалище, таким как крем, пена или мазь, которое содержит в качестве активных ингредиентов:

по крайней мере один фармацевтически приемлемый, безопасный при местном приеме антибактериальный агент, такой как агент, выбранный из группы: бензалконийхлорид, цетилпиридинийхлорид, хлоргексидинглюконат, йодповидон, имидазолидинилмочевина и диазолидинилмочевина;

и жизнеспособную колонию микрокапсулированных молочнокислых бактерий.

Жизнеспособные молочнокислые бактерии вводятся в суппозиторий в форме микрокапсул, что предохраняет бактерии от антибактериальных агентов при хранении. Оболочка или вещество, в которое заключены бактерии в капсуле, с другой стороны, делают из такого материала, который высвобождает бактерии во влагалище, прежде всего, под действием влаги. Свободные молочнокислые бактерии служат для поддержания или восстановления здоровой молочнокислой флоры на стенке влагалища и способствуют выделению перекиси водорода и других бактерицидных веществ, которые подавляют условия существования ненормальной флоры, вызывающей инфекцию.

Предпочтительные варианты изобретения включают, помимо микрокапсулированных молочнокислых бактерий, комбинацию антимикробных (бактерицидных) агентов, таких, из которых по крайней мере один выбирается из группы бензалконийхлорид, цетилпиридинийхлорид, хлоргексидинглюконат или йодповидон (BETADINE™) и, кроме того, имидазолидинилмочевина и диазолидинилмочевина; а также сперматоцидный агент, выбранный из ноноксинола 9 или октоксинола 9, и, далее, буфер, содержащий слабую кислоту, такую как борная, или органическую кислоту, такую как молочная кислота, лимонная кислота или уксусная кислота, чтобы достигнуть слабнокислого pH от 3,0 до 5,5 в суппозитории, креме, пене или мази, а в результате их применения - и на стенке влагалища.

Тесты (*in vitro* и во многих случаях *in vivo*) в отношении ряда патогенных микроорганизмов, включая *Candida albicans* и подобных видов дрожжей, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis*, *Herpes simplex* и вирус иммунодефицита человека, показали, что вагинальный суппозиторий настоящего изобретения с высокой степенью эффективности уничтожает патогенные микроорганизмы, передающиеся половым путем, помогает поддерживать или восстанавливает здоровую флору непатогенных бактерий во влагалище и предотвращает вагинит и дрожжевые инфекции. Вагинальный суппозиторий настоящего изобретения в значительной степени свободен от неприятных побочных эффектов (таких как жжение, зуд или другие неприятные ощущения) и при проведении испыта-

ния обычно хорошо переносился применявшей его женщиной и ее партнером.

Далее следует подробное описание изобретения и краткий отчет о некоторых испытаниях и результаты, которые продемонстрировали эффективность изобретения.

Вагинальный суппозиторий, крем, пена или мазь, приготовленные в соответствии с настоящим изобретением, содержат уникальную комбинацию антибактериального агента с жизнеспособными микрокапсулированными бактериями *Lactobacillus acidophilus*. Бактерии микрокапсулированы для того, чтобы защитить их от действия антибактериальных агентов. Вообще цель настоящего изобретения может быть достигнута с помощью вагинального крема, пены или мази, но предпочтительной формой воплощения изобретения является суппозиторий, и дальнейшее описание изобретения касается суппозитория. Однако надо понимать, что основные принципы настоящего изобретения могут быть также применены в отношении вышеупомянутых кремов, пен или мазей, которые вместе с суппозиторием могут быть отнесены к "вагинальным средствам".

Антимикробный (бактерицидный) агент, введенный в суппозиторий в соответствии с настоящим изобретением, может быть фармацевтически приемлемым, безопасным при местном применении антибактериальным агентом, известным в практике. Примерами антибактериальных (бактерицидных) агентов катионного типа наружного действия являются такие как бензалконийхлорид, метилбензэтонийхлорид, цетилпиридинийхлорид и цетримид (смешанные алкилтриметиламмонийбромиды). Помимо этого бактерицидным агентом может быть хлоргексидинглюконат или йодсодержащий бактерицидный агент, такой как йодповидон (широко известный под торговым названием BETADINE™). В соответствии с изобретением в каждом суппозитории содержится примерно от 12 до 3000 мг бензалконийхлорида или метилбензэтонийхлорида, предпочтительным является примерно 120 мг бензалконийхлорида на суппозиторий. В связи с этим следует понимать, что в соответствии с настоящим изобретением, женщина, применяющая его, должна употреблять интравагинально один суппозиторий в течение от нескольких минут до нескольких часов до полового сношения. Общий вес предпочтительного варианта суппозитория составляет примерно 1,2 грамма (1200 мг), однако это нельзя воспринимать как неизменную величину, так как общий вес и объем суппозитория зависит не только от количества активных ингредиентов, но также от количества неактивного ингредиента (наполнителей, фармацевтических носителей), который содержится в суппозитории. В последующем описании, там, где речь идет о предпочтительном количестве ингредиента или компонента, надо прибавлять "на один суппозиторий", который при предпочтительном варианте изобретения весит примерно 1,2 грамма.

В соответствии с изобретением, цетилпиридинийхлорид применяется в количестве от 25 до 4000 мг на суппозиторий, при этом предпочтительным является количество от 50 до 1000 мг. Хлоргексидинглюконат применяется в количестве от 10 до 2000 мг, при этом предпочтительным яв-

ляется количество от 25 до 1200 мг. Йодповидон (BETADINE™) применяется в количестве от 25 до 5000 мг, предпочтительно около 120 мг на суппозиторий. В предпочтительных формах воплощения изобретения один из вышеотмеченных антибактериальных агентов выбирается в вышеупомянутых количествах, однако можно использовать комбинацию этих агентов в эквивалентных количествах. Помимо бактерицидных свойств агенты наружного действия катионного типа, такие как бензалконийхлорид, обладают и сперматоцидным действием.

Следующие бактерицидные агенты, которые могут применяться в настоящем изобретении, это имидазолидинилмочевина, которая используется в количествах от 10 до 1000 мг на суппозиторий, предпочтительным является количество примерно 100 мг.

Диазолидинилмочевина может применяться в количествах от 10 до 1000 мг на суппозиторий, предпочтительным является количество примерно 100 мг. Следующими примерами антибактериальных агентов, используемых в настоящем изобретении, являются гексилрезорцин (от 25 до 1000 мг), цетримид (от 100 до 4000 мг), гексахлорофен (от 25 до 3000 мг), триклокарбан (3,4,4'-трихлоркарбанилид - от 50 до 1000 мг), хлорксиленол (от 25 до 1000 мг) и гексадецилтриметиламмонийбромид (от 25 до 400 мг).

Среди вышеперечисленных антибактериальных агентов самым предпочтительным является бензалконийхлорид, особенно в вариантах изобретения, в которых применяется только один противобактериальный агент.

В предпочтительных вариантах изобретения, однако, используют не один, а комбинацию противобактериальных агентов.

Наиболее предпочтительная форма воплощения изобретения содержит один противобактериальный агент, выбранный из группы, состоящей из бензалконийхлорида, метилбензэтонийхлорида, цетилпиридинийхлорида, хлоргексидинглюконата и йодповидона (BETADINE™). Этот тип предпочтительного варианта изобретения также содержит имидазолидинилмочевину и диазолидинилмочевину.

Другим существенным компонентом вагинального суппозитория настоящего изобретения является жизнеспособная колония бактерий *Lactobacillus acidophilus* или *Lactobacillus rhamnosus*, которая должна быть в количестве от  $10^3$  до  $10^7$  жизнеспособных бактерий на суппозиторий; более предпочтительным является от  $10^5$  до  $10^7$ , и самое предпочтительное количество жизнеспособных бактерий составляет примерно 1 миллион ( $10^6$ ) на суппозиторий. Бактерии находятся в суппозитории в форме микрокапсул. Предпочтительная форма воплощения изобретения содержит бактерии вида *Lactobacillus rhamnosus*, и в каждом суппозитории находится по крайней мере примерно  $10^6$  жизнеспособных бактерий. Хотя некоторые бактериологи могут рассматривать *Lactobacillus rhamnosus* как отдельный, но связанный с *Lactobacillus acidophilus* вид, *rhamnosus* удобно рассматривать как более простой вариант вида *acidophilus*. Как известно из практики, как *Lactobacillus acidophilus*, так и *Lactobacillus rhamnosus*

являются "дружественными" бактериями и образуют здоровую бактериальную флору внутри влагалища. Оба эти вида бактерий, как известно, продуцируют некоторые бактерициды и перекиси водорода, которая помогает подавлять патогенные бактерии. Преимущество *Lactobacillus rhamnosus* над *acidophilus* в настоящем изобретении состоит в том, что *rhamnosus* быстрее размножаются (от 8 до 10 раз) и способны сбраживать больше углеводов (23 по сравнению с 12 в случае *acidophilus*), и в том, что *rhamnosus* продуцируют L+ молочную кислоту вместо рацемата, продуцируемого в случае *acidophilus*. Вышеупомянутое является преимуществом, так как в случае *rhamnosus* способность сбраживать больше углеводов делает их более сильными и жизнеспособными бактериями. Производство L+-молочной кислоты является преимуществом, так как именно L+-энантиомер проявляет значительную антифунгицидную (противогрибковую) активность.

Как *Lactobacillus acidophilus*, так и *Lactobacillus rhamnosus*, применяемые в настоящем изобретении, берут готовыми (получаемые промышленно), или получают из лабораторных штаммов. Бактерии *Lactobacillus rhamnosus*, которые применяли в описанном ниже предпочтительном варианте изобретения, получали из Institute Rosell Montreal, Quebec Canada. *Lactobacillus* помещали в микрокапсулы в соответствии с настоящим изобретением и смешивали с антибактериальным агентом или агентами и другими компонентами изобретения в форме микрокапсул. Ниже описано несколько способов приготовления микрокапсул. Целью капсулирования бактерий является их защита от действия антибактериального агента (или агентов) до начала пользования суппозиторием. Материал или оболочка, покрывающие капсулы с бактериями, выбираются таким образом, в соответствии с настоящим изобретением, чтобы структура пленки нарушалась во влагалище (прежде всего благодаря влажности), и молочнокислые бактерии высвобождались.

Помимо бактерицидного агента или агентов и микрокапсулированных молочнокислых бактерий, суппозиторий настоящего изобретения содержит также следующие несущественные ингредиенты или компоненты. Эти компоненты рассматриваются как несущественные, так как основные цели изобретения могут быть достигнуты без них. Тем не менее, варианты изобретения, которые включают эти несущественные компоненты, обладают некоторыми преимуществами и, следовательно, рассматриваются как более предпочтительные и должны также рассматриваться как новые и новаторские, в их комбинации по сравнению с основными формами настоящего изобретения.

Таким образом, предпочтительные варианты суппозитория настоящего изобретения содержат прежде всего сперматоцидный агент, выбранный из монооксинола 9 или октоксинола 9. Последний рассматривается как в значительной степени эквивалентный монооксинолу 9 для целей настоящего изобретения. Каждый суппозиторий содержит монооксинол 9 в количествах от 50 до 500 мг, преимущественно 100 мг. Применение монооксинола 9, как показывает опыт, имеет ряд серьезных недостатков: повторное применение увеличивает веро-

ятность вагинита и дрожжевых инфекций главным образом потому, что монооксинол 9 оказывает вредное влияние на нормальную микрофлору влагалища. Однако применение монооксинола 9 в сочетании с другими компонентами в соответствии с настоящим изобретением не имеет таких недостатков.

Предпочтительные варианты вагинального суппозитория настоящего изобретения также содержат буферный агент, способный быть буфером в суппозитории и поддерживать в течение нескольких часов после полового контакта pH внутри влагалища приблизительно от 3,0 до 5,5, предпочтительно pH от 4,3 до 4,5. Может быть использована любая слабая фармацевтически приемлемая кислота, такая как борная кислота, или слабые органические кислоты, такие как молочная кислота, аскорбиновая кислота, лимонная кислота или уксусная кислота в сочетании с соответствующей натриевой или другой фармацевтически приемлемой солью (в количествах, необходимых для достижения желаемого pH). Предпочтительно, чтобы pH суппозитория поддерживалась в области 4,3-4,5 и предпочтительно в качестве буферной смеси применяют молочную кислоту и лактат натрия или комбинацию молочная кислота/лактат натрия и аскорбиновая кислота.

В соответствии с настоящим изобретением, было найдено, что суппозиторий, забуференный подобным образом, действительно обеспечивает кислый pH во влагалище после соития, что, как известно, является преимуществом в контрацепции и при поддержании здоровой микрофлоры во влагалище. Применение аскорбиновой кислоты в составе буферной смеси является дополнительным преимуществом, так как, как было показано, аскорбиновая кислота увеличивает вязкость цервикальной слизи и, таким образом, затрудняет доступ как спермы, так и микроорганизмов в шейку матки. Таким образом, аскорбиновая кислота вносит вклад как в антибактериальное, так и в контрацептивное действие суппозитория настоящего изобретения.

Суппозиторий настоящего изобретения также содержит такие фармацевтические носители, которые делают возможным приготовление суппозитория. Гидроксипропилметилцеллюлоза (примерно 40 грамм на 100 суппозитория) и микрокристаллическая целлюлоза (примерно 20 грамм на 100 суппозитория) особенно предпочтительны, так как у этих ингредиентов хорошая адгезия к стенке влагалища в кислой среде, которая обеспечивается включением в состав суппозитория настоящего изобретения буферной системы. Другие носители, такие как стеарат магния (2-4 грамма на 100 суппозитория), диоксид кремния (2-4 грамма на 100 суппозитория) и лактоза (2-3 грамма на 100 суппозитория) также входят в состав предпочтительной формы воплощения изобретения.

Следующие необязательные компоненты или ингредиенты, которые могут быть включены в состав суппозитория, это вещества, придающие запах; ментол, эвкалиптовое масло, метилсалицилат или подобные салицилаты в качестве охлаждающих агентов местного действия; гидрокортизон или подобные противовоспалительные сте-

роиды (от 1 до 500 мг на суппозиторий) в качестве противовоспалительных агентов; пропиленгликоль или другие фармацевтически приемлемые гликоли, метилпарабен или производные парабена в качестве увлажняющих агентов и для "структурирования"; пара-диизобутилфеноксиполизитокиэтанол или монолаурат додекаэтиленгликоля в качестве сперматоцидного и слабого противобактериального агента; тритионы и менфегол в качестве сперматоцидных, слабых противобактериальных и увлажняющих агентов.

В последующем описании автор прежде всего описывает примеры методик микрокапсулирования бактерий *Lactobacillus acidophilus*, или *Lactobacillus rhamnosus* и реальные примеры предпочтительных вариантов суппозитория настоящего изобретения.

#### Конкретные примеры

##### Методы капсулирования

Для капсулирования применяют жизнеспособные, лиофилизированные молочнокислые бактерии, которые подвергались лиофилизации после удаления питательной среды. Бактерии можно брать готовые или получать из лабораторных штаммов. В предпочтительных на данный момент вариантах изобретения бактерии *Lactobacillus rhamnosus* приобретались в Institute Rosell Montreal, Quebec, Canada. Организмы развивались до логарифмической фазы роста в питательной среде. Подходящая питательная среда включает среду Thayer-Martin (Тэйера-Мартина), триптиказный соевый бульон, бульон на основе экстракта из сердца и мозга или любая другая обогащенная среда, пригодная для культивирования этих организмов, так как нет какой-либо особой среды, не подходящей для успеха этого суппозитория. Единственными важными факторами является жизнеспособность и количество микроорганизмов, которые всегда определяют стандартными для практики клинической лаборатории методами разведения: помещают аликвоты разведенных бактерий в чашки с кровяным агаром или другой обогащенной средой, выдерживают в термостате при 37°C 24-28 часов в атмосфере 5-10% двуокиси углерода, а затем подсчитывают число колоний. Удаление питательной среды производят на центрифуге при 14,000хg при 0-4 °C, а затем отмывают стерилизованными равновесными растворами солей и 5% глюкозы по крайней мере три раза после центрифугирования. Бактерии затем быстро замораживают жидким азотом и лиофилизируют в высоком вакууме.

##### Метод капсулирования А

Свежеприготовленные, отмытые и лиофилизированные бактерии, полученные как описано выше, суспендируют в 10 мл раствора, содержащего 5% глюкозы, в таком объеме, чтобы получилась густая суспензия, которая содержит от одного до десяти миллиардов организмов на мл, при 0-4°C. Все эти процедуры осуществляют в интервале 0-4°C, если не указано иначе, чтобы обеспечить жизнеспособность бактерий *Lactobacilli*, которые теряют ее при комнатной температуре. Суспензию с бактериями быстро, но осторожно, перемешивают, добавляя при этом 0,2-0,4 мл раствора альгината натрия (1,5% весовых по объему). Полученную таким образом смесь переносят

в четырехгорлую круглодонную колбу, пропуская ток азота через закрепленную иглу 14 размера. Четырехлитровую круглодонную колбу предварительно промывают 5% раствором альбумина, затем нагревают по крайней мере 10 часов при 65°C, иглу и трубки, применяемые в этом процессе, обрабатывают таким же образом.

После этого полученную смесь пропускают через многогранную иглу 30 размера, под давлением, используя большой шприц и ток азота. На конце иглы образуются очень мелкие капли, которые высушивают азотом и током воздуха вокруг иглы 30 размера, и капли собираются в 1,3-2% водном растворе хлорида кальция, образуя гель. Затем их промывают по крайней мере три раза 0,08-0,13% раствором 2-(N-циклогексиламино)-этансульфокислотой (CHES) и 1,0-1,5% раствором хлористого кальция.

Капли в виде геля или мелких шариков промывают по крайней мере пятикратным избытком раствора 0,1% CHES в 1,1% растворе хлористого кальция и обычным физиологическим раствором. Образовавшиеся шарики затем быстро замораживают жидким азотом, а затем лиофилизируют. После этих стадий помещенные в капсулу организмы могут использоваться для приготовления форм заполнения данного изобретения.

##### Метод капсулирования В

С целью усовершенствования Метода капсулирования А предпринимают следующие дальнейшие шаги, чтобы сделать бактерии более устойчивыми к катионным антибактериальным агентам. Операции проводят при 0-4°C: так, после промывания, описанного в Методе капсулирования А, биологический материал помещают в раствор шариков L-лизина (Sigma) (0,05% w/v) на десять минут. Шарики затем отмывают буферной смесью нормального физиологического раствора с молочной кислотой (pH 4,5). Образовавшиеся шарики затем быстро замораживают жидким азотом и далее лиофилизируют. Эти капсулированные микроорганизмы можно использовать для приготовления вариантов данного изобретения.

##### Метод капсулирования С

При 0-4°C свежеприготовленные, отмытые, лиофилизированные бактерии смешивают с гидроксипропилметилцеллюлозой в весовом соотношении бактерии/гидроксипропилметилцеллюлоза 10/90, хотя соотношение может меняться от 1/99 до 99/1, соответственно. Это обеспечивает необходимую массу и жизнеспособность капсулированных микроорганизмов. Надо понимать, что более высокое содержание целлюлозы обеспечивает "защиту" бактерий в процессе капсулирования. Смесь модифицированных бактерий и гидроксипропилметилцеллюлозы капсулируют, покрывая оболочкой в "чане". Это делают, используя круглодонный сосуд из нержавеющей стали, который сначала "покрывают оболочкой" из 1%-ной суспензии стеарата магния в воде. Смесь водопроницаемого сополимера акрилата-метакрилата и частично водопроницаемого сополимера акрилата-метакрилата (EUDRAGIT RLТN и EUDRAGIT RSTN, соответственно, полученных из Rohm Pharm. Ltd., Germany) суспендируют в концентрации 5-10% в смеси ацетон-изопропанол, 1:1, содержащей 1% w/v касторового масла. Соотношение двух

сополимеров может меняться от 1:1 до 1:10, предпочтительное соотношение 1:2. Суспензию помещают в круглодонный сосуд из нержавеющей стали. Так как суспензия сополимеров быстро убивает бактерии, процесс нужно проводить быстро при высоком соотношении гидроксипропилметилцеллюлозы и бактерий. Так, смесь бактерий и целлюлозы добавляют в сосуд из нержавеющей стали малыми порциями, энергично перемешивая в течение 3-10 минут, в то время как масса высушивается током азота.

#### Метод капсулирования D

Свежеприготовленные, отмытые лиофилизированные бактерии при быстром, но осторожном перемешивании при 0-4°C прибавляют в течение от 2 до 12 часов к густой суспензии поливинилпирролидона (готовый продукт, BASF, Germany), который может быть сшитым, а может и не быть, с 1% раствором дивинилбензола (Biorad) в 5%-ном равновесном солевом растворе глюкозы при pH 5,0 (4,5-8,0). Молочнокислые бактерии капсулируются при перемешивании в этих условиях в течение 1-12 часов. Массу затем быстро замораживают и лиофилизируют.

#### Метод капсулирования E

Свежеприготовленные, отмытые лиофилизированные бактерии добавляют при быстром, но осторожном перемешивании к суспензии поливинилпирролидона (CrosprovidoneTN). Конкретно, десять грамм лиофилизированных бактерий добавляют к суспензии 50 г поливинилпирролидона (Crosprovidone™) при 0-4°C. Капсулирование происходит при перемешивании в течение 30-60 минут, хотя можно перемешивать и более продолжительное время. Влагу из смеси удаляют в вакуум-эксикаторе, или массу быстро замораживают и лиофилизируют.

#### Рецептура суппозитория A

Бензалконийхлорид или метилбензэтонийхлорид (12,5 г на партию из 100 суппозитория), имидиазолидинилмочевина (11 г в расчете на 100 суппозитория) и диазолидинилмочевина (1,1 г в расчете на 100 суппозитория, или 1,1 г диазолидинилмочевины и 1,1 г имидиазолидинилмочевины для получения в десять раз меньшей концентрации) медленно при тщательном перемешивании прибавляют к суспензии гидроксипропилметилцеллюлозы (40 г на загрузку для примерно 100 суппозитория) и микрокристаллической целлюлозы (20 г на загрузку для примерно 100 суппозитория) в стерилизованном нормальном физиологическом растворе (количество, достаточное для получения густой пасты, обычно 120 мл) при 35-37°C pH медленно понижают до примерно 6,0-6,3 молочной кислотой х.ч. (на этой стадии бактерициды связываются с "целлюлозными" носителями). Смесь перемешивают два часа, затем при осторожном перемешивании медленно добавляют 10,0 г аскорбиновой кислоты, растворенной в примерно 10-15 мл стерилизованного физиологического раствора. На этой стадии масса представляет собой густую пасту. Теперь добавляют сперматоцид (11 г монооксинола 9 на загрузку для 100 суппозитория) и тщательно перемешивают. После этой стадии процесс проводят при 0-4°C. Затем понижают pH смеси до 4,3-4,5 с помощью молочной кислоты х.ч. Затем до-

бавляют свежеприготовленные капсулированные молочнокислые бактерии так, чтобы в конце достигнуть концентрации по крайней мере один миллион жизнеспособных бактерий на суппозитории. Поскольку целью является достигнуть конечной концентрации по крайней мере один миллион жизнеспособных бактерий на суппозитории, добавляют обычно 4-кратный избыток бактерий, так как во время различных процессов смешения происходит некоторая потеря жизнеспособности. Это означает, что обычно добавляют около 500 мг капсулированных бактерий. Важно смешивать эти микроорганизмы не только тщательно для достижения однородности, но и быстро, так как влага отрицательно влияет на жизнеспособность организмов. Быстрое и тщательное перемешивание может быть осуществлено, например, нанесением пасты в виде тонкого слоя на стерильную стеклянную пластину, а затем нанести бактерии ровным слоем поверх пасты. Затем, на загрузку для 100 суппозитория, добавляют стеарат магния и двуокись кремния, каждого по 2-4 г, с или без лактозы.

После того, как массу тщательно перемешивают при 0-4°C, ее прессуют в формы и высушивают в вакуум-эксикаторе при 0-4°C. (Высушивание при комнатной (25°C) или более высокой температуре уменьшает количество жизнеспособных бактерий.) Суппозитории затем помещают в защищенные от доступа влаги и воздуха контейнеры до момента использования. Во время хранения они должны быть защищены от влаги и повышенной температуры для обеспечения жизнеспособности молочнокислых бактерий.

#### Рецептура суппозитория B

Рецептура этой композиции такая же, как рецептура суппозитория A, за исключением того, что вместо бензалконийхлорида берут цетилпиридинийхлорид (12,5 г на партию из 100 суппозитория).

#### Рецептура суппозитория C

Эта рецептура в основном повторяет рецептуру A, за исключением того, что вместо бензалконийхлорида берут хлоргексидинглюконат (12,5 г на партию из 100 суппозитория).

#### Рецептура суппозитория D, содержащего йодоповидон (betadinetn) на глицериновой основе

Композиция и процесс подобны описанным выше для рецептуры суппозитория A, за исключением следующих различий.

Вместо бензалконийхлорида применяют йодоповидон (BETADINETN) (12,5 г на 100 суппозитория). Три антибактериальных агента (имидиазолидинилмочевина от 1,1 до 11 г, диазолидинилмочевина от 1,1 г до 11 г и йодоповидон) медленно добавляют при тщательном перемешивании к 1 л суспензии глицерина (концентрация 20-80%) в стерилизованном 0,15 нормальном (0,85%) физиологическом растворе. pH медленно понижают до 6,0-6,3 с помощью молочной кислоты х.ч. На этой стадии смесь становится немного более густой.

После того, как суспензию перемешивают в течение 2 часов, к ней медленно при осторожном перемешивании добавляют 6,0-10 г аскорбиновой кислоты, растворенной примерно в 10-15 мл стерилизованного физиологического раствора. Сус-

пензия при этом становится очень густой. pH всей смеси затем понижают с помощью молочной кислоты х.ч. Массу быстро охлаждают до 0-4°C во время прибавления свежеприготовленных капсулированных бактерий, как в вышеописанных процессах, но в этом процессе обычно добавляют около 600-800 мг капсулированных бактерий и смешивают тщательно с 4-6 г лактозы. В отличие от ранее описанных процессов и композиций, не добавляют стеарат магния или двуокись кремния. В этом случае масса становится твердой, как мягкий воск при 0-4°C и может формоваться. Приготовленные суппозитории помещают в защищенную от влаги и воздуха упаковку до момента пользования. Суппозиторий такого состава медленно расплавляется при 37°C, и, следовательно, нужно соблюдать особую осторожность при хранении (на холоду) и перед употреблением.

Рецептура суппозитория Е (на глицериновой основе)

Бензалконийхлорид (12,5 г на партию из 100 суппозитория), имидиазолидинилмочевину (от 11 до 1,1 г) и диазолидинилмочевину (от 11 до 1,1 г) медленно добавляют при тщательном перемешивании к 1 л суспензии глицерина (концентрация 20-80%) в стерилизованном 0,15 N физиологическом растворе. pH медленно понижают до примерно 6,0-6,3 с помощью молочной кислоты х.ч. На этой стадии смесь становится немного более густой. После перемешивания в течение двух часов, медленно при осторожном перемешивании добавляют 6,0-10 г аскорбиновой кислоты, растворенной в стерилизованном физиологическом растворе. Смесь на этой стадии представляет собой густую вязкую суспензию (подобную густому меду). Затем добавляют 11 г монооксинола 9 и тщательно перемешивают. pH всей смеси затем понижают до 4,3-4,5 с помощью молочной кислоты х.ч. Массу быстро охлаждают до 0-4°C, при этом добавляют свежеприготовленные капсулированные молочнокислые бактерии. Обычно добавляют около 600-800 мг капсулированных бактерий и тщательно смешивают с 4-6 г лактозы; получают конечный продукт, который содержит по крайней мере  $10^6$  жизнеспособных бактерий на суппозиторий. На этой стадии рецептура достаточно твердая, как мягкий воск при 0-4°C, и может легко формоваться. Приготовленные суппозитории помещают в обертки, защищающие от влаги и воздуха, до момента использования. Во время хранения они должны быть защищены от влаги и особенно важно хранить их на холоду, так как суппозитории на глицериновой основе плавятся примерно при 37°C.

Рецептура суппозитория F (на глицериновой основе)

Эту рецептуру составляют в основном тем же способом и она имеет в основном те же компоненты, что и рецептура Е, за исключением того, что вместо бензалконийхлорида используют цетилпиридинийхлорид (12,5 г на партию из 100 суппозитория).

Рецептура суппозитория Н (на глицериновой основе)

Эту рецептуру готовят тем же способом, и она имеет те же компоненты, что и рецептура Е, за исключением того, что вместо бензалконийхло-

рида применяют хлоргексидинглюконат (12,5 г на партию из 100 суппозитория).

Рецептура суппозитория I (на глицериновой основе)

Эту рецептуру готовят в основном тем же методом, и она содержит в основном те же компоненты, что и рецептура Е, за исключением того, что вместо бензалконийхлорида используют иодполивинилпирролидон (BETADINE™) (12,5 г на партию из 100 суппозитория).

Рецептура большой партии (рецептура J)

В процессе на пилотной установке можно приготовить за одну загрузку примерно 20,000 суппозитория. Бензалконийхлорид, имидиазолидинилмочевину и диазолидинилмочевину, взятые в количествах, достаточных для того, чтобы на один суппозиторий приходилось примерно от 120 до 1000 мг, от 10 до 100 мг и от 10 до 100 мг, соответственно, смешивают с монооксинолом 9, так чтобы в конечном итоге суппозиторий содержал 90-110 мг последнего. Вышеперечисленные ингредиенты добавляют одновременно к достаточному количеству стерилизованного физиологического раствора; получают в результате тщательного перемешивания густую пасту. Для понижения pH до 4,5 добавляют молочную кислоту. После тщательного перемешивания добавляют капсулированные молочнокислые бактерии при комнатной температуре. Молочнокислые бактерии капсулируют, применяя метод капсулирования Е для больших количеств. Образовавшуюся смесь затем смешивают с адекватным количеством стеарата магния и двуокиси кремния, чтобы обеспечить смеси возможность формоваться и заполнять формы под давлением 8 фунтов of moist pressure при 35-38°C. Обычно концентрация стеарата магния и двуокиси кремния в вышеописанной смеси от 0,01 до 0,1% по весу для каждого из агентов. Этим методом получают устойчивые суппозитории, но жизнеспособность микроорганизмов меняется от партии к партии.

Рецептура суппозитория К, с единичным антибактериальным агентом

Бензалконийхлорид (на партию из 100 суппозитория - 12,5 г) медленно добавляют при тщательном перемешивании к суспензии гидроксипропилметилцеллюлозы (40 г на партию из примерно 100 суппозитория) и микрокристаллической целлюлозы (20 г на партию из примерно 100 суппозитория) в стерилизованном однонормальном физиологическом растворе (количество, достаточное для получения густой пасты, обычно 120 мл) при 35-37°C. pH медленно понижают до 6,0-6,3 с помощью молочной кислоты х.ч. На этой стадии антибактериальный агент связывается с основой. Смесь на этой стадии представляет собой по консистенции очень густую пасту. После этой стадии все операции проводят при 0-4°C. pH всей смеси понижают до 4,3-4,5 добавлением молочной кислоты х.ч. Добавляют свежеприготовленные капсулированные молочнокислые бактерии так, чтобы конечная концентрация составляла, по крайней мере, один миллион жизнеспособных бактерий на суппозиторий. Обычно для этого требуется добавление 4-6-кратного избытка капсулированных бактерий (приблизительно 500 мг) из-за потерь во время процесса. Быстрое и тща-

тельное перемешивание являются обязательными, так как влага негативно влияет на жизнеспособность организмов. Перемешивание можно проводить, если нанести пасту тонким слоем на стерильную стеклянную пластину, а затем нанести бактерии ровным слоем поверх пасты. Температура примерно 25°C или выше отрицательно влияет на жизнеспособность бактерий в суппозитории. Далее добавляют стеарат магния и двуокись кремния (по 2-4 г каждого) с или без 2-3 г лактозы. Вещества тщательно смешивают при 0-4°C, и продавливают в форму и сушат в эксикаторе в вакууме при 0-4°C. Затем суппозитории помещают в защищенные от влаги и воздуха контейнеры. Во время хранения суппозитории должны быть защищены от влаги и повышенной температуры, чтобы гарантировать жизнеспособность молочнокислых бактерий.

Рецептура суппозитория L, с единичным антибактериальным агентом на глицериновой основе.

Бензалконийхлорид (12,5 г на партию из 100 суппозитория) медленно при тщательном перемешивании добавляют к суспензии глицерина (с концентрацией 20-80%) в 1 л стерилизованного 0,15 N физиологического раствора. На этой стадии смесь слегка загустевает. Смесь напоминает по консистенции густой мед. pH всей смеси понижают затем до 4,3-4,5 молочной кислотой х.ч. Массу быстро охлаждают до 0-4°C и добавляют свежеприготовленные капсулированные бактерии. Для того чтобы достичь минимальной конечной концентрации один миллион жизнеспособных бактерий на суппозиторий добавляют 6-8-кратный избыток капсулированных бактерий (примерно 600-800 мг) и тщательно перемешивают с 4-5 г лактозы. Рецепт на этой стадии совершенно твердая, как мягкий воск при 0-4°C и может легко быть выдавлена в форму. Затем суппозитории помещают в защищенный от влаги и воздуха контейнер.

Рецептура большой партии M

Этим способом в пилотной установке получают партию из примерно 300 суппозитория, но этот способ можно применять также и для большего количества. Бензалконийхлорид, имидазолидинилмочевину и диазолидинилмочевину, в количествах, достаточных для того, чтобы в конечном счете на один суппозиторий их приходилось по 100-1000 мг, 10-100 мг и 10-100 мг, соответственно, смешивают вместе с достаточным количеством монооксида 9, чтобы достигнуть конечной концентрации последнего по 90-160 мг на каждый суппозиторий. Все вышеперечисленные ингредиенты одновременно добавляют к достаточному количеству стерилизованного физиологического раствора; в результате тщательного смешивания получают густую пасту. В характерном варианте изобретения 30 г бензалконийхлорида, 2,5 г имидазолидинилмочевины и 2,5 г диазолидинилмочевины добавляют к примерно 50 мл стерилизованного физиологического раствора при комнатной температуре. Затем добавляют достаточное количество аскорбиновой кислоты - 100 мг на суппозиторий (общее количество 30,0 г), а затем следующие вещества: 140 г лактозы (Fast Flom™), метилцеллюлозу (Methocel™) 2,5 г, стеариновую кислоту (10 г), Na-гликолят крахмала (Tabco™)

10 г, цитрат натрия 1,5 г, силикагель 20-60 г. После тщательного перемешивания всех материалов при комнатной температуре добавляют капсулированные лактобактерии (общее количество 3,0 г). Лактобактерии капсулируют в основном по методу капсулирования B, описанному выше. Образовавшуюся смесь формуют при низком давлении при комнатной температуре, применяя машину для штаммовых пиллель.

Биологические испытания in vivo и in vitro

Было испытано действие предпочтительной формы воплощения вагинального суппозитория настоящего изобретения, приготовленной, в основном, в соответствии с методикой, описанной в методах A или B, на следующие патогенные микроорганизмы. Найдено, что она убивает эти организмы в концентрациях, которые, по-видимому, достигаются in vivo во время обычного использования суппозитория.

Бактерии: *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* (Toxic Shock Toxin Production), *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Shigella dysenteriae*, *Salmonella typhi*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mobiluncus curtisi*, и *Chlamydia trachomatis*.

Вирусы: Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), *Herpes simplex I*, *Herpes simplex II*, *Cytomegalovirus* (CMV), *Hepatitis A*, *Hepatitis B*.

Дрожжи: *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida pseudotropicalis*.

Трихомоны: *Trichomonas vaginalis*.

Испытания in vitro и in vivo описаны ниже.

В испытания in vitro для введения конкретного патогена, по отношению к которому испытывают антибактериальное действие одного суппозитория, используют объем примерно 30 мл подходящей обогащенной питательной среды. Как правило, в питательную среду вводят 10<sup>6</sup> патогенных микроорганизмов в стадии логарифмической фазы роста (лог-фаза). Это количество на 2-3 порядка выше того количества патогенных микроорганизмов (одного вида), с которым (по разумной оценке) имеет дело женщина во время сексуального контакта с инфицированным партнером - мужчиной. Полагают, что объем 30 мл на один суппозиторий является разведением, которое по крайней мере такое же, или значительно больше, чем разведение антибактериальных агентов одного суппозитория во влагалище после сексуального контакта. Соответственно, полагают, что в отношении количества патогенных бактерий и разведения антимикробных агентов, эти тесты столь же суровы, и даже более суровы, чем условия in vivo, когда суппозиторий изобретения используется по назначению. *Gardnerella vaginalis*.

В испытаниях активности по отношению к *Gardnerella vaginalis* в обогащенный бульон Mueller-Hinton добавляют 10<sup>6</sup> жизнеспособных микроорганизмов из 300 клинических изолятов (больных с диагнозом бактериальный вагиноз). Суппозиторий изобретения, среда и организмы осторожно перемешивают при 37°C в термостате с 10% CO<sub>2</sub>. Через 1, 2 или 3 часа аликвоты поме-

щают количественно в планшеты на шоколадный агар и термостатируют при 37°C в термостате с 10% CO<sub>2</sub>. Результаты исследования учитывают через 24, 48 и 72 часа. Результаты: ни в одном из 300 клинических изолятов *Gardnerella vaginalis*, которые подверглись действию суппозитория настоящего изобретения в вышеописанных условиях, через 1, 2, 3 или 4 часа не обнаружены жизнеспособные микроорганизмы.

*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus* и токсигенные *Staphylococcus aureus*.

Клинические изоляты *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus* и токсигенные *Staphylococcus aureus* были получены от гинекологических больных с применением обычной лабораторной техники. Клинические изоляты 10<sup>6</sup>/мл (1 мл) добавляют в лог-фазе к обогащенному бульону Mueller-Hinton. Вагинальный суппозиторий настоящего изобретения, питательную среду и микроорганизмы осторожно перемешивают при 37°C в термостате с 10% CO<sub>2</sub>. Через 1, 2 и 3 часа аликвоты засевают количественно в планшетах с шоколадным агаром и термостатируют при 37°C в 10% CO<sub>2</sub>. Результаты исследования учитывают через 24, 48 и 72 часа. Результаты: ни в одном образце из клинических изолятов *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes* и 30 клинических изолятов токсигенных *Staphylococcus aureus* через 1, 2, или 3 часа не найдено жизнеспособных микроорганизмов.

Грамотрицательные бактерии

Испытано действие вагинального суппозитория настоящего изобретения на клинические изоляты *Escherichia coli* (100 изолятов), *Klebsiella pneumoniae* (100 изолятов), *Shigella dysenteriae* (30 изолятов) и *Salmonella typhi* (30 изолятов).

Клинические изоляты 10<sup>6</sup>/мл (1 мл) помещают в обогащенный бульон Mueller-Hinton. Вагинальный суппозиторий изобретения, среду и микроорганизмы осторожно перемешивают при 37°C в термостате с 10% CO<sub>2</sub>. Через 1, 2 и 3 часа аликвоту количественно засевают в планшетах с шоколадным агаром и термостатируют в 10% CO<sub>2</sub> при 37°C. Учет ведут через 24, 48 и 72 часа. Результаты: ни в одном из образцов, взятых из клинических изолятов *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Shigella dysenteriae* и *Salmonella typhi*, по отношению к которым испытывали активность вагинального суппозитория настоящего изобретения, через 1, 2, и 3 часа не обнаружены жизнеспособные микроорганизмы.

Клинические изоляты *Candida albicans* (100 изолятов), *Candida parapsilosis* (50 изолятов), *Candida tropicalis* (50 изолятов), *Candida glabrata* (50 изолятов) и *Candida pseudotropicalis* (50 изолятов) были получены от гинекологических больных с диагнозом вагинит.

Клинические изоляты 10<sup>6</sup>/мл (1 мл) помещают в бульон Mueller-Hinton. Вагинальный суппозиторий настоящего изобретения, среду и микроорганизмы осторожно перемешивают при 37°C в термостате с 10% CO<sub>2</sub>. Через 1, 2 и 3 часа аликвоты количественно переносят на планшеты с шоколадным агаром и засевают при 37°C в термостате

с 10% CO<sub>2</sub>. Учет количества микроорганизмов ведут через 24, 48 и 72 часа. Результаты: ни в одном из клинических изолятов *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* и *Candida pseudotropicalis*, по отношению к которым испытывали активность вагинального суппозитория настоящего изобретения, жизнеспособные микроорганизмы через 1, 2, или 3 часа не найдены.

*Trichomonas vaginalis*

Клинические изоляты *Trichomonas vaginalis* получают от клинических больных с диагнозом вагинит.

Клинические изоляты 10<sup>6</sup>/мл (1 мл) добавляют в обогащенную питательную среду Feinstein-Weiberg. Суппозиторий настоящего изобретения, среду и микроорганизмы осторожно перемешивают при 37°C в термостате с 10% CO<sub>2</sub>. Через 1, 2 и 3 часа аликвоты помещают в свежую среду Feinstein-Weiberg количественно и термостатируют при 37°C с 10% CO<sub>2</sub>. Учет количества микроорганизмов ведут через 24, 48 и 72 часа. Результаты: ни в одном образце из 30 клинических изолятов *Trichomonas vaginalis*, по отношению к которым испытывали активность суппозитория настоящего изобретения, через 1, 2, или 3 часа жизнеспособных микроорганизмов не найдено.

*Hemophilus ducreyi*

Клинические изоляты (30) *Hemophilus ducreyi* получают от больных с диагнозом *Hemophilus ducreyi* и из лабораторных штаммов.

Клинические изоляты 10<sup>6</sup>/мл (1 мл) помещают в обогащенную среду Mueller-Hinton. Суппозиторий настоящего изобретения, среду и микроорганизмы осторожно перемешивают при 37°C в термостате с 10% CO<sub>2</sub>. Через 1, 2 и 3 часа аликвоты количественно переносят на планшеты в свежий обогащенный бульон Mueller-Hinton на шоколадный агар и термостатируют при 37°C с 10% CO<sub>2</sub>. Подсчет проводят через 24, 48 и 72 часа. Результаты: ни в одном образце из клинических изолятов *Hemophilus ducreyi*, по отношению к которым проводят испытание действия суппозитория настоящего изобретения, через 1, 2, или 3 часа жизнеспособных микроорганизмов не найдено.

*Neisseria gonorrhoeae*

Сто (100) клинических изолятов *Neisseria gonorrhoeae* берут от гинекологических больных с клиническим диагнозом вагинит или цервицит.

Клинические изоляты 10<sup>6</sup>/мл (1 мл) помещают в бульон Mueller-Hinton. Суппозиторий настоящего изобретения, среду и микроорганизмы осторожно перемешивают при 37°C в термостате с 10% CO<sub>2</sub>. Через 1, 2 и 3 часа аликвоты количественно переносят в планшеты с шоколадным агаром и ставят в термостат при температуре 37°C с 10% CO<sub>2</sub>. Учет количества микроорганизмов ведут через 24, 48 и 72 часа. Результаты: ни в одном образце клинических изолятов *Neisseria gonorrhoeae*, по отношению к которым испытывалась активность суппозитория настоящего изобретения, жизнеспособные микроорганизмы через 1, 2, или 3 часа не обнаружены.

Облигатные внутриклеточные патогены

*Chlamydia trachomatis*, *Herpes simplex II* и с недавних пор вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) являются, несомненно, самыми важными из

передаваемых половым путем заболеваниями. Все эти патогены являются облигатными внутриклеточными паразитами и поэтому действие суппозитория настоящего изобретения по отношению к ним не может быть изучено *in vitro*, с помощью описанной выше техники. Более того, антибактериальные, сперматоцидные и другие вещества в суппозиториях влияют на культуру клеток ткани и этот фактор нужно принимать во внимание, когда испытывают действие суппозитория настоящего изобретения на эти патогены. Поэтому испытания проводят следующим образом.

Суппозиторий настоящего изобретения измельчают в 30 мл среды, затем добавляют к вирусным или хламидиальным инфекционным частицам ( $10^6$ ) и термостатируют с 10%  $\text{CO}_2$  при  $37^\circ\text{C}$  в течение одного часа. Клетки разрушают ультразвуком и затем все 30 мл исследуемого материала центрифугируют при 5000 x g. Как осадок, так и надосадочную жидкость инокулируют в чувствительную линию клеток. Суппозиторий настоящего изобретения стерилизуют культуры *herpes simplex II*, *chlamydia trachomatis*, а также ВИЧ через один час после начала испытания.

Комбинированные испытания *in vivo* и *in vitro*

Испытания проводят с целью определения интравагинального pH и количества антибактериального агента через несколько часов после введения единичного суппозитория настоящего изобретения (полученного, в основном, в соответствии с методикой, описанной в методах А и В). В опытах измеряют pH внутри влагалища в нулевой момент и затем с часовым интервалом в течение восьми часов после введения суппозитория, и отбирают аликвоту вагинальной жидкости на заднем своде в нулевой момент и затем с часовыми интервалами. Аликвоту вагинальной жидкости переносят на засеянные патогенные или потенциально патогенные микроорганизмы, чтобы определить, за какое время интравагинально (внутри влагалища) исчезнет антибактериальная активность. Для испытаний отбирали пациентов, у которых отсутствуют признаки или симптомы болезней, передаваемых половым путем, что определяют окрашиванием по граму, методом "сырой капли" и измерением pH вагинальной жидкости. Таким образом отбирают тринадцать добровольцев от двадцати одного (21) до тридцати пяти (35) лет. После ряда опытов найдено, что с заднего свода влагалища можно многократно отбирать 200-300 мл жидкости, используя свойства капилляров, стерилизованной пипеткой Пастера.

Каждому добровольцу дают один суппозиторий с интервалом в неделю. При такой методологии в течение каждого интервала можно получить достаточное количество исследуемого материала для изучения от пяти до семи микроорганизмов. Нужно отметить, что в течение всего периода испытаний (три недели) от добровольцев требуется воздержание от половой жизни по крайней мере в течение пяти дней до дня введения суппозитория.

pH влагалища определяют с помощью индикаторной бумаги. Аликвоту 10 мл вагинальной жидкости помещают на поверхность обогащенного шоколадного агара, свежесоединенного (с помощью стеклянной палочки) следующими микроорганизмами: *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus faecalis*,

*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*\* \*(токсин, вырабатываемый при токсическом шоке); *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Shigella dysenteriae*, *Salmonella typhi*; *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida pseudotropicalis*, и *Candida glabrata*.

Результаты: во время испытания pH поддерживают 4,5. Аликвота влагалищной жидкости убивает все вышеперечисленные микроорганизмы за время испытания.

Для оценки продолжительности антибактериальной активности в отношении вирусов и *Chlamydia trachomatis* в пробирки на 10 мл, содержащие чувствительные клетки и либо *Chlamydia trachomatis*, *Herpes simplex* типа II, либо ВИЧ в количестве  $10^4$  инфекционных единиц, добавляют аликвоту влагалищной жидкости, полученной, как описано выше. Эту смесь термостатируют в течение одного часа. Затем клетки разрушают ультразвуком и надосадочную жидкость, полученную в результате центрифугирования при 10,000xg, добавляют к чувствительным клеткам и термостатируют. В этих условиях *Chlamydia trachomatis* и вирусы полностью уничтожаются.

Оценка безопасности суппозитория настоящего изобретения при ежедневном применении в течение 60 дней

Целью этого исследования является оценка переносимости и возможности каких-либо неприятных побочных эффектов, вызванных применением суппозитория настоящего изобретения у здоровых пациентов. Во время наблюдения пациенты применяют один суппозиторий изобретения ежедневно в течение 60 дней и сообщают об осложнении, которое возникает у пациентов или их сексуальных партнеров.

Клиническая и субъективная оценка этих пациентов включает наличие или отсутствие раздражения кожи, любые неприятные ощущения, увеличение выделения, изменение ощущений и т.д., и соответствующее микробиологическое исследование для оценки флоры влагалища и, соответственно, оценка их сексуальных партнеров, когда это возможно.

В этом исследовании участвуют только пациенты от восемнадцати (18) до сорока пяти (45 лет), моногамные, не имеющие никаких гинекологических проблем и применяющие приемлемые методы контрацепции. Пациентов исключают из участия в этом эксперименте, если они проявляют повышенную чувствительность по отношению к любому применяемому веществу, если они нуждаются в систематическом или местном применении антибактериальных средств во время этого эксперимента, если у пациента есть клинические или лабораторные признаки, вызываемые *Candidiasis*; если у пациента есть поражения, вызванные активной инфекцией *Herpes simplex* типа II; если пациент болен атрофическим вагинитом, если у пациента цервицит, или если у пациента есть признаки или симптомы бактериального вагиноза.

Результаты: из 103 женщин, применяющих суппозиторий настоящего изобретения ежедневно в течение шестидесяти дней, четыре сообщили о слабом раздражении и три из них прекратили

пользование суппозиториями. Четверо пациентов сообщают о том, что у их партнеров наблюдается раздражение. Ни один из пациентов не сообщает об изменении чувствительности, изменениями по сравнению с обычным состоянием или каких-то новых выделений.

Таким образом, суппозиторий настоящего изобретения хорошо переносится почти всеми использующими его пациентами. Лучшая переносимость суппозитория этого изобретения по сравнению с другими барьерными методами контрацепции обеспечивается несколькими факторами. Они таковы: суппозиторий изобретения рассасывается очень быстро. Носитель основы суппозитория имеет сродство к эпителию при pH природных слабых кислот, которое поддерживает буферная система с молочной кислотой в предпочтительной форме воплощения данного изобретения. Из-за сродства основы суппозитория к эпителию влагалища, антибактериальные агенты, включая сперматоцид, не вызывают вагинального раздражения. Суппозиторий изобретения не вызывает нежелательных выделений. Обычно в предпочтительном варианте изобретения суппозиторий имеет малую массу - 2 г - по сравнению с 5 граммами многих сперматоцидных препаратов. Далее, из-за быстрого рассасывания и прилипания к стенкам эпителия, происходит его быстрая биodeградация. Наконец, то, что сперматоцид и некоторые антибактериальные агенты являются слабыми детергентами, помогает уменьшить вагинальные выделения. Кроме того, суппозитории не содержат никаких липидов (масел, жиров и т.д.), но содержат вещества, которые прилипают к своду влагалища. Поэтому нет жалоб на несовместимость при использовании.

Оценка безопасности суппозитория настоящего изобретения при применении через день в течение 60 дней.

Целью этого исследования является оценка переносимости и каких-либо нежелательных эффектов, связанных с применением суппозитория настоящего изобретения здоровыми пациентами. В эксперименте пациенты применяют суппозиторий изобретения через день в течение 60 дней и сообщают о любых нежелательных эффектах у них и их партнеров.

Клинические и субъективные оценки включают наличие или отсутствие поражений кожи, любых неприятных эффектов, увеличение выделений, изменения ощущений и т.д., и соответствующие микробиологические исследования для оценки вагинальной флоры и соответствующая оценка их сексуальных партнеров, когда это нужно. В этом исследовании участвуют пациенты в возрасте от восемнадцати (18) до сорока пяти (45 лет), моногамные, не имеющие никаких гинекологических проблем и применяющие приемлемый метод контрацепции.

Из эксперимента исключают пациентов по тем же причинам, по которым их исключают из эксперимента, в котором пациенты применяют суппозиторий каждый день в течение 60 дней.

Результаты: из 119 женщин, применяющих суппозиторий изобретения через день три (3) сообщали о легком раздражении. Ни один из сексуальных партнеров участников эксперимента не

сообщает об умеренных или сильных неблагоприятных реакциях на применение этого суппозитория. Только шесть (6) жалуются на слабое раздражение у их партнеров. Ни один из пациентов не жалуется на изменение ощущений, нарушение обычного состояния или ненормальные выделения.

Результаты испытания суппозитория настоящего изобретения в случаях заболеваний, передаваемых половым путем.

Этот эксперимент предпринят с целью оценки безопасности и эффективности суппозитория изобретения для предотвращения вагинальных инфекций у моногамных больных. Для этого исследования отбирают пациентов, которые утверждают, что они имеют четыре и более сексуальных партнеров в год. Пациенты также должны применять эффективные для целей этого исследования формы контрацепции, внутриматочные противозачаточные средства (ВПС), оральные контрацептивы, вагинальную диафрагму или цервикальный противозачаточный колпачок. Участниками эксперимента являются женщины в возрасте от восемнадцати (18) до сорока пяти (45) лет, имеющие регулярные месячные.

В эксперименте больные вводят суппозиторий настоящего изобретения предпочтительно за пять (5), но не позднее, чем за две (2) минуты до сексуального контакта.

Участников эксперимента оценивают в соответствии с их прямым ответом на вопросы относительно безопасности и эффективности. Например, больные отвечают на вопросы таким образом: Есть ли у Вас ощущения жжения или пощипывания, и говорит ли о таких проблемах партнер? Спрашивают также о любых изменениях в ощущениях, о каких-либо проблемах "гигиены", таких как наличие нежелательных выделений после применения суппозитория. Далее, пациенты оценивают свои обычные привычки. Перед экспериментом у больных проверяют наличие дрожжей, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*, а также количественно оценивают их преобладающую вагинальную бактериальную флору. В начале и конце исследования берут пробу на VDRL и ВИЧ. В начале и по окончании исследования проводят кольпоскопию пациентов для оценки наличия вируса папилломы человека (ВПЧ). Длительность эксперимента 6 месяцев.

#### Результаты

Субъективные результаты: из 168 женщин, участвующих в эксперименте, четыре жалуются на раздражение во влагалище и две жалуются на раздражение у их партнеров.

Клинические результаты: из 168 наблюдаемых женщин ни у одной не обнаружено *Neisseria gonorrhoeae*. Серологические реакции на VDRL и ВИЧ - отрицательные. У четырех пациенток обнаружены *Trichomonas vaginalis*, у всех в бессимптомной форме. У четырех пациенток диагностирован бактериальный вагиноз. Обнаружено шестнадцать клинических случаев (вспышка) *Herpes simplex* типа II из сорока трех пациенток, ранее инфицированных *Herpes simplex* типа II. Новых случаев *Herpes simplex* типа II у больных, ранее не перенесших *Herpes simplex* типа II, не наблюдается. Не обнаружено ни одного случая *Chlamydia*

trachomatis, венерической лимфогранулемы или паховой гранулемы.

У всех пациентов кольпоскопия по окончании эксперимента в норме. Хотя это и не полностью предохраняет от заражения ВПЧ, но все же во время применения суппозитория настоящего изобретения не происходит обнаружения инфекции ВПЧ.

В связи с данным исследованием надо заметить, что, очевидно, трудно или невозможно количественно оценить риск потенциальной инфекции любого рода у немонагамных пациентов, не засевав культуру пациента, и его сексуального партнера перед каждым соитием, что, конечно, невозможно. Следовательно, если брать для контроля истории болезней пациентов, то ясно, что применение суппозитория изобретения перед соитием статистически и реально уменьшает вероятность заражения болезнями, передаваемыми половым путем, в группе наблюдаемых больных. Следует также заметить, что те участники эксперимента, которые инфицированы за период исследования, "признают", что они "не уверены", что "всегда" пользовались суппозиторием перед соитием.

Результаты действия суппозитория настоящего изобретения на рецидивирующие инфекции, вызванные дрожжами *monilia*.

Целью данного исследования является оценка безопасности и эффективности суппозитория настоящего изобретения для предотвращения дрожжевых инфекций у больных, ранее пораженных множественными вагинальными дрожжевыми инфекциями.

В этом исследовании принимают участие больные, у которых за последний год наблюдались по крайней мере четыре различных приступа инфекции, вызванной дрожжами *monilia*, раз в три месяца. Согласно целям эксперимента каждому приступу дрожжевой инфекции должна предшествовать по крайней мере одна неделя бессимптомного протекания болезни (нет жалоб на инфекцию или выделения). Далее за самым последним приступом должна следовать по крайней мере одна неделя без симптомов. Больные в возрасте от восемнадцати (18) до сорока пяти (45) лет. У пациентов должны быть регулярные месячные. Из исследования исключают больных, если они проявляют повышенную чувствительность к любому из составляющих предмет изобретения. Если у больного во время приема наблюдаются какие-либо клинические и/или микробиологические симптомы вульвовагинита, его исключают из числа наблюдаемых.

Состояние больного оценивают по его прямым ответам на вопросы, относящиеся к безопасности и эффективности, и по результатам клинических исследований. Например, задаются вопросы: Испытываете ли Вы какие-либо жжение, покалывание, или у Вас появились выделения в результате пользования суппозиторием? Длительность эксперимента 6 месяцев. Культуру больных засевают каждые два месяца при отсутствии симптомов, а также при каждом признаке любой вагинальной симптоматики.

Результаты: Все пациенты хорошо переносят введение суппозитория настоящего изобретения через день. Единственные жалобы на раздражение вызваны дрожжевыми инфекциями, а в период симптомов бывают интервалы, когда нет никаких жалоб, связанных с применением суппозитория.

Из сорока (40) больных, которые участвуют в этом исследовании у тринадцати (13) было четыре случая дрожжевых инфекций, у двенадцати (12) - по три случая дрожжевых инфекций, у пятнадцати (15) - два случая за время наблюдения. Из тринадцати человек, перенесших четырехкратное инфицирование, четверо (4) принимали цитотоксические средства, двое (2) - цитотоксические средства и глюкокортикостероиды и четверо (4) глюкокортикостероиды. Кроме того, четверо (4) больны инсулинозависимым диабетом, три (3) страдают ожирением, причем их вес более чем на 50% превышает идеальный вес. Из двенадцати больных с тремя случаями инфекций, три (3) принимают глюкокортикостероиды, двое (2) принимают цитотоксические агенты, трое (3) больны инсулинозависимым диабетом и четверо (4) страдают ожирением.

Из образцов дрожжей, выделенных из ста восемнадцати случаев инфицирования, шестьдесят представляют собой *Candida albicans*, восемнадцать (18) - *Candida globrata*, четыре (4) - *Candida tropicalis* и три (3) *Candida parapsilosis*. У остальных смешанные инфекции с незначительной разницей в относительной величине групп инфекций.

Обсуждение: ежедневное применение суппозитория настоящего изобретения больными, многократно инфицированными дрожжевыми инфекциями, заметно уменьшает вероятность рецидивов в группе наблюдаемых. Так как в этой группе больных с рецидивами инфекций невозможно полностью избежать дрожжевых инфекций, большинство больных, три или четыре раза перенесших *moniliasis*, применяют цитотоксические агенты и/или глюкокортикостероиды. Кроме того, другие нарушения обмена веществ, такие как диабет и ожирение, без сомнения, затрудняют излечение от дрожжевых инфекций.

Больные, у которых не нарушен обмен веществ, но на которых влияет так называемый экзогенный фактор, как например, чересчур развитые мускулы и очень тесная, ограничивающая движения одежда, имеют самое низкое количество инфицирований.

Интересен тот факт, что у всех наблюдаемых, за исключением пяти, в течение двух недель после прекращения применения суппозитория изобретения, молочнокислые бактерии не присутствовали в качестве преобладающей микрофлоры влагалища. Эти данные означают, что на больных с рецидивами дрожжевых инфекций влияют многие факторы. По крайней мере, одним фактором для больных с такими проблемами является то, что молочнокислые бактерии, будучи нормальным компонентом флоры влагалища, утрачивают способность поддерживать свою численность. И на этот фактор в очень сильной степени и очень благоприятно влияет суппозиторий.

---

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)  
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26  
(044) 295-81-42, 295-61-97

---

Підписано до друку \_\_\_\_\_ 2001 р. Формат 60х84 1/8.  
Обсяг \_\_\_\_\_ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. \_\_\_\_\_

---

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.  
(044) 268-25-22

---