



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **20216** (13) **U**
(51) **МПК (2006)**
A61K 9/02
A61K 36/00
A61K 31/205 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) КОНТРАЦЕПТИВНИЙ ЗАСІБ У ФОРМІ ВАГІНАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ

1

(21) u200607837
(22) 13.07.2006
(24) 15.01.2007
(46) 15.01.2007, Бюл. №1, 2007р.
(72) Дмитрієвський Дмитро Іванович, Передерій
Євгеній Олексійович, Малоштан Людмила Микола-
ївна, Кисличенко Вікторія Сергіївна, Катаєва Ольга
Олександрівна, Караманов Валерій Степанович
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-
ВЕРСИТЕТ
(57) 1. Конtraceптивний засіб у формі вагінальних
супозиторіїв, що містить як основу жир твердий та

2

містить бензалконію хлорид, який **відрізняється**
тим, що додатково містить глюкокорибін при наступ-
ному співвідношенні компонентів (г):
глюкокорибін 0,06-0,08
бензалконію хлорид 0,0066-0,0083
жир твердий до 4,0.
2. Конtraceптивний засіб за п.1, який
відрізняється тим, що містить компоненти при
наступному співвідношенні (г):
глюкокорибін 0,075
бензалконію хлорид 0,0075
жир твердий до 4,0.

Корисна модель відноситься до фармації та
медицини, зокрема, до контрацептивних засобів у
формі вагінальних супозиторіїв з вмістом компо-
нентів рослинного походження.

Сучасний арсенал контрацептивних засобів
представлений переважно препаратами синтетич-
ного походження, зокрема такими, що містять син-
тетичні стероїдні гормони або поверхнево-активні
катіонні речовини. Такі засоби, безперечно, ефек-
тивні, проте часто мають небажані побічні ефекти:
болісність молочних залоз, головний біль, депере-
сивний стан, нудота, зміна маси тіла, алергічні
реакції тощо.

За таких обставин актуальною є проблема
створення контрацептивних засобів з компонента-
ми рослинного походження, позбавлених більшо-
сті недоліків синтетичних препаратів.

Відомий засіб для пригнічення рухової актив-
ності сперматозоїдів [Деклараційний патент 28314
А, Україна, МПК 6 А61К 35/78, заявл. 27.05.96,
опубл. 16.10.2000, Бюл. №5] у формі водного роз-
чину екстракту, що складається з комплексу полі-
сахаридів з листя смородини чорної - глюкокорибіну.

До недоліків відомого засобу потрібно віднес-
ти недосконалість лікарської форми (розчин екст-
ракту), незручність її використання з метою кон-
трацепції та неможливість дотримання необхідного
дозування засобу. Крім того засіб не проявляє
антимікробної дії.

Відомий також засіб для місцевої контрацепції
еротекс [Компендиум Лекарственные препараты
2003 под ред. В.Н. Коваленко и А.П.Викторова.
Киев, "Морион", 2003, с.Л-924] у формі вагінальних
супозиторіїв на основі жиру твердого. Діючою ре-
човиною засобу є бензалконій хлорид -
поверхнево-активна катіонна речовина зі спермі-
цидною дією, обумовленою здатністю руйнувати
мембрани сперматозоїдів. Засіб проявляє також
антисептичний ефект.

Незважаючи на ефективність даного засобу,
діюча речовина якого має синтетичне походження,
еротекс може викликати індивідуальну неперено-
симість та місцеве подразнення слизової оболон-
ки, причому вірогідність виникнення цих явищ зро-
стає зі збільшенням кількісного вмісту діючої
речовини.

Завданням корисної моделі є створення ново-
го контрацептивного засобу у формі вагінальних
супозиторіїв шляхом введення до складу засобу
домінуючій кількості діючої речовини рослинного
походження -глюкокорибіну, що дозволяє суттєво
знижити вміст компонента синтетичного походжен-
ня та одержати практично нетоксичний засіб без
побічних ефектів проте з вираженою контрацепти-
вною та антимікробною дією.

Поставлене завдання вирішується таким чи-
ном, що, у контрацептивному засобі у формі вагі-
нальних супозиторіїв на основі жиру твердого, які

(13) **U**
(11) **20216**
(19) **UA**

містять бензалконію хлорид, згідно з корисною моделлю передбачено додаткове введення до складу засобу глюкозину при наступному співвідношенні компонентів (г):

глюкозін	0,06-0,08
бензалконію хлорид	0,0066-0,0083
жир твердий	до 4,0.

У відповідності з корисною моделлю оптимальним є заявлений засіб, що містить компоненти при наступному співвідношенні (г):

глюкозін	0,075
бензалконію хлорид	0,0075
жир твердий	до 4,0.

Згідно з корисною моделлю до складу супозиторіїв введено глюкозін - комплекс полісахаридів з листя смородини чорної, одержаний шляхом екстракції сировини водою при 90°C у співвідношенні сировини : екстрагент 1:5 - 6 з подальшим упарюванням, осадженням спиртом етиловим, відокремленням осаду, його промиванням та сушкою [Пат. 24032, Україна, МПК 6 А61К 35/78, заявл. 28.12.95, опубл. 31.08.98, Бюл. №4].

Кількісний вміст глюкозину у заявленому засобі визначений експериментальним шляхом, виходячи з вимог до специфічної активності засобу, технологічності його одержання та фізико-хімічних властивостей одержаної лікарської форми. Зменшення вмісту глюкозину від 0,06г на один супозиторій викликає зниження специфічної активності. Збільшення понад 0,08г на супозиторій недоцільне, тому що специфічна активність стабілізується, а витрати діючої речовини зростають. У оптимальному варіанті вміст глюкозину складає 0,075г на супозиторій, причому у цьому випадку кількісне відношення глюкозину до бензалконію хлориду дорівнює 10:1.

Аналогічним чином кількісний вміст у заявленому засобі іншої діючої речовини - бензалконію хлориду, був визначений експериментальним шляхом і склав 0,066-0,083г на один супозиторій. Заявлений інтервал значень вмісту даного компонента є необхідним і достатнім для одержання вираженої специфічної активності заявленого засобу. Зменшення вмісту бензалконію хлориду від 0,066г на супозиторій призводить до зніження рівня специфічної активності. При збільшенні вмісту понад 0,083г на супозиторій не спостерігається суттєве зростання специфічної активності засобу, проте виникає ризик одержання побічної дії. Вміст бензалконію хлориду за оптимальним варіантом заявленого засобу складає 0,0075г на супозиторій. Таким чином, заявлений засіб дозволяє зменшити вміст бензалконію хлориду у 2,5 рази у порівнянні з прототипом (еротексом).

Авторами було досліджено неочевидний ефект потенціювання антимікробної дії бензалконію хлориду у присутності глюкозину, який за джерелами інформації не має такої дії.

Заявлений засіб містить відомі компоненти, які використовують у фармацевтичній практиці, проте їх сполучення в одній лікарській формі у заданому

співвідношенні є новим, не відомим з джерел інформації.

Заявлений засіб одержують методом вимивання супозиторної маси, що складається з основи та діючих речовин. Основу - жир твердий розтоплюють на водяній бані. Окремо подрібнюють глюкозін до стану дрібнодисперсного порошку, до якого додають бензалконію хлорид і добре перемішують. До одержаної однорідної суміші при безперервному розтиранні додають по частинах розтоплену основу до одержання однорідної забарвлення маси, яку розливають у відповідні форми. Одержують рівномірно забарвлені, світло-коричневі, гладенькі, без тріщин та сколів супозиторії, в яких може бути інколи присутній невеликий повітряний стрижень.

Корисна модель ілюструється приладами.

Приклад 1. Для одержання 1000шт. вагінальних супозиторіїв за заявленим засобом відважили необхідну кількість компонентів зі збільшенням на технологічні втрати (у прикладі не зазначені). 3917,5г жиру твердого розтопили на водяній бані. У підігрітій ступці розтерли 75г глюкозину до стану дрібно-дисперсного порошку, додали 7,5г бензалконію хлориду з декількома краплями соняшникової олії і розтерли до однорідної маси, до якої по частинах додавали розтоплену основу (жир твердий) і ретельно перемішували. Готову однорідну суміш перенесли у ємність з носиком і розлили у попередньо підготовлені форми, які помістили для охолодження у холодильник на 60 хвилин. Готові супозиторії вивільнили з форми і загорнули у пергаментний папір. Одержали 1000 супозиторіїв по 4г наступного складу (г):

глюкозін	0,075
бензалконію хлорид	0,0075
жир твердий	3,9175.

Були визначені наступні фізико-хімічні та фармако-технологічні показники одержаних супозиторіїв: температура плавлення $T_{пл}$ 36,8°C, час повної деформації 15хв., розпадання 19,2х, температура твердження 32,6°C.

Рівнозабарвлені супозиторії світло-коричневого кольору мали гладеньку без тріщин та сколів поверхню.

Приклад 2. Специфічну контрацептивну дію заявленого засобу оцінювали за здатністю самок щурів до запліднення при використанні цього засобу у формі вагінальних супозиторіїв.

Після визначення естрального циклу статтевозрілих самок щурів їх було поділено на 3 групи по 6 тварин: 1 - контрольна, 2 - група, що одержувала препарат порівняння еротекс, 3 - група, що одержувала супозиторії з глюкозином. Самки контрольної групи у фазі проєструс знаходилися у клітці з самцями у співвідношенні 1:2. Самкам груп 2, 3 інтравагінально вводили відповідні засоби у формі супозиторіїв, після чого до них підсаджували самців. На протязі трьох діб досліджувалися вагінальні мазки дослідних самок для визначення наявності вагітності. Результати дослідження наведені у Таблиці 1.

Таблиця 1

Дослідження контрацептивної дії заявленого засобу у порівнянні з препаратом еротекс

Дослідні тварини	I група (контроль)			II група (еротекс)			III група (заявлений засіб)		
	1 день	2 день	3 день	1 день	2 день	3 день	1 день	2 день	3 день
1	+			-	-	-	-	-	-
2	-	-	+	-	-	-	-	-	-
3	+			-	-	-	-	-	-
4	-	+		-	-	-	-	-	-
5	-	+		-	-	-	-	-	-
6	..	+							

+ наявність ознак вагітності

- відсутність ознак вагітності

Аналіз даних Таблиці 1 свідчить, що протягом трьох діб у всіх самок контрольної групи були виявлені ознаки вагітності. У самок груп, які одержували заявлений засіб і препарат порівняння еротекс, ознаки вагітності відсутні. Таким чином заявлений засіб проявляє виражену достовірну контрацептивну дію на рівні ефективного контрацептивного препарату еротекс.

Приклад 3. Антимікробну активність заявленого засобу вивчали у досліді in vitro методом дифузії в агар, який базується на здатності активних речовин засобів, що вивчаються, дифундувати у агаровому середовищі, попередньо засіяному

тест-культурою. У досліді були використані штами американської колекції культур: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, та клінічних штамів: *Streptococcus mitis* 124, *Proteus mirabilis* 023, *Klebsiella pneumoniae* 18141. Антимікробну активність заявленого засобу вивчали у порівнянні з препаратом еротекс, вибраним в якості прототипу. Рівень антимікробної активності визначали за діаметром зони затримки росту культури навколо лунки з досліджуванним засобом. Результати досліді наведені у Таблиці 2.

Таблиця 2

Вивчення антимікробної активності заявленого засобу у порівнянні з препаратом еротекс

Культури мікроорганізмів	Діаметр зони затримки росту культури мікроорганізмів, мм.	
	Заявлений засіб	Еротекс
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	24,02±0,02	20,12±0,05
<i>Streptococcus mitis</i> кл. 124	13,08±0,02	20,08±0,02
<i>Escherichia coli</i> ATCC25922	14,14±0,02	15,12±0,02
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	13,16±0,04	13,02±0,02
<i>Klebsiella pneumoniae</i> кл. 18141	20,44±0,27	20,04±0,02
<i>Proteus mirabilis</i> кл. 023	12,98±0,04	13,02±0,02
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	24,08±0,02	20,32±0,02

Дані Таблиці 2 свідчать про наявність вираженої антимікробної активності заявленого засобу у відношенні широкого кола патогенних мікроорганізмів. Лише у відношенні *Streptococcus mitis* заявлений засіб дещо поступається за антимікробною активністю препарату порівняння еротекс, у відношенні *Escherichia coli* та *Proteus mirabilis* активність заявленого засобу практично дорівнює активності еротексу, а у випадках *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis* та *Klebsiella pneumoniae* заявлений засіб за антимікробною активністю перевершує засіб порівняння еротекс. Приймаючи до уваги, що заявлений засіб містить бензалконію хлорид у кількості принаймні у 2,5 рази менший, ніж еротекс, а інша діюча речовина заявленого засобу - гліюкорібін - не має антимікробної дії, можна зробити висновок про наявність неочевидної дії гліюкорібіну, потенціюючої

антимікробну активність бензалконію хлориду у складі заявленого засобу.

Додатково авторами було проведено дослідження ембріотоксичної, тератогенної та ембріолетальної дії заявленого засобу. Результати морфоанатомічного вивчення внутрішніх органів ембріонів у щурів, які у різні періоди вагітності одержували заявлений засіб, свідчать про відсутність у плодів порушення стану внутрішніх органів і тканин порівняно з інтактним контролем. Відзначено також достовірне зменшення загальної ембріолетальності на тлі застосування заявленого засобу у порівнянні з інтактним контролем.

Таким чином заявлено новий контрацептивний засіб у формі вагінальних супозиторіїв з додатковою антимікробною активністю. Заявлений засіб містить принаймні десятикратну кількість рослинного компонента - гліюкорібіну, по відношенню до компонента синтетичного походження - бензалко-

нію хлориду, що обумовлює практичну відсутність побічних ефектів, токсичності, тератогенної та ембріотоксичної дії. Засіб не викликає алергічних реакцій завдяки антиалергічному ефекту глюкорібіну. Заявлений засіб може бути рекомендований

для застосування з метою контрацепції, профілактики та лікування захворювань піхви. Засіб може бути виготовлений в умовах хіміко-фармацевтичних підприємств зі стандартним обладнанням і має достатню сировинну базу.