



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **33335** (13) **U**
(51) **МПК (2006)**
A61K 9/02
A61K 31/14

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) КОНТРАЦЕПТИВНІ СУПОЗИТОРІЇ З ПРОФІЛАКТИЧНОЮ ДІЄЮ ДО ЗАХВОРЮВАНЬ, ЩО ПЕРЕДАЮТЬСЯ СТАТЕВИМ ШЛЯХОМ

1

(21) а200711539

(22) 18.10.2007

(46) 25.06.2008, Бюл.№ 12, 2008 р.

(72) ПАЛІЙ ГОРДІЙ КІНДРАТОВИЧ, UA, КОВАЛЬ-ЧУК ВАЛЕНТИН ПЕТРОВИЧ, UA, ПАЛІЙ ВІКТОР ГОРДІЙОВИЧ, UA, ПАЛІЙ ДМИТРО ВОЛОДИМИРОВИЧ, UA, КОВАЛЕНКО ІРИНА МИКОЛАЇВНА, UA

(73) ПАЛІЙ ГОРДІЙ КІНДРАТОВИЧ, UA, КОВАЛЬ-ЧУК ВАЛЕНТИН ПЕТРОВИЧ, UA, ПАЛІЙ ВІКТОР ГОРДІЙОВИЧ, UA, ПАЛІЙ ДМИТРО ВОЛОДИМИ-

2

РОВИЧ, UA, КОВАЛЕНКО ІРИНА МИКОЛАЇВНА, UA

(57) Контрацептивні супозиторії з профілактичною дією до захворювань, що передаються статевим шляхом, які містять активну речовину та основу, які **відрізняються** тим, що як активну речовину містять декаметоксин, а як основу - тверді гідрофільні напівсинтетичні гліцериди - овуцир при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

декаметоксин	0,1-0,4
овуцир	решта.

Корисна модель належить до медицини, а саме до засобів контролю репродуктивної функції, а також засобів санації жіночої статеві системи від потенційно небезпечних для здоров'я мікроорганізмів. З метою попередження небажаної вагітності широко використовують вагінальні лікарські форми, що вміщують сперматоцидні речовини. Враховуючи можливість зараження при статевому контакті трихомоніазом, гонореєю, сифілісом, хламідіозом, вірусом імунodefіциту людини до складу вагінальних контрацептивів входять речовини з протимікробною дією.

Так, протизаплідні супозиторії Контрацептин-Т (1) вміщують сперміцидні речовини хінозол і танін, борну кислоту, яка має протизаплідну і протимікробну активність, а також олію какао у якості основи. Проте, хінозол має велику кількість протипоказань до застосування, а незначна протимікробна активність борної кислоти не забезпечує надійного профілактичного ефекту у відношенні захворювань, що передаються статевим шляхом.

Широке медичне застосування мають інтравагінальні контрацептиви на основі четвертинної амонієвої сполуки бензалконію хлориду (Фарматекс, Еротекс). Під дією бензалконію руйнується акросоміальна частина сперматозоїдів, чим забезпечується сперміцидний ефект. Препарат виявляє протимікробну активність у відношенні бактерій - збудників сексуально-трансмисивних захворювань, вірусів простого герпесу та імунodefіциту людини (2). Однак бензалконій є сумішшю хлористих спо-

лук, що утримують бензольне ароматичне кільце з боковими вуглецеводневими відхвистами різної довжини (від C8 до C18), які виявляють неоднакову біологічну активність. Це заважає досягти стабільних гомогенних протимікробних властивостей в готових лікарських формах і знижує профілактичну ефективність у відношенні захворювань, що передаються статевим шляхом (3).

Найбільш близьким до корисної моделі, що заявляється, за протимікробною та сперміцидною дією є вагінальні супозиторії Десептол, що вміщують 0,025-0,25% мас. декаметоксину у желатин-гліцериновій основі. До складу желатин-гліцеринової основи входить 12% медичного желатину, 60% гліцерину та 28% води очищеної (4).

Декаметоксин має широкий спектр антимікробної дії у відношенні бактерій, грибів, найпростіших і вірусів. Препарат згубно впливає на гонококи, трепонеми, хламідії, дріжджоподібні гриби, трихомонади, віруси герпеса і СНІДу. У вигляді різноманітних лікарських форм, у т. ч. супозиторіїв десептол, декаметоксин успішно застосовується для лікування гінекологічних запальних захворювань (вагініти, ендометрити), допологової санації пологових шляхів вагітних. Розчини декаметоксину виявляють високу сперматоцидну активність (5).

Декаметоксин належить до катіонних детергентів, швидко нейтралізується аніонними поверхнево-активними речовинами і несумісний з жирами. Тому, не існує лікарських форм препарату на гідрофобних жирних основах. Основою більшості

(13) **U**

(11) **33335**

(19) **UA**

інтравагінальних форм є саме похідні тваринних і рослинних жирів (олія какао, гідрогенізований яловичий жир, себубінол, вітепсол).

Використання для виготовлення супозиторіїв з декаметоксином десептол гідрофільної желатин-гліцеринової основи є технічним рішенням, що дозволяє дотриматись вимог, які висуваються до вагінальних супозиторіїв, а саме: вони розчиняються при температурі тіла, відсутня взаємодія основи та основної діючої речовини, що зменшує біологічну активність останньої (протимікробну і сперміцидну) [6].

Однак, очікуваний результат від використання десептолу досягається не у повній мірі. Високий вміст води в їх складі обумовлює недостатню для подолання рефлекторного супротиву м'язів в процесі введення твердість при кімнатній температурі. В результаті цього желатин-гліцеринові свічки при введенні часто фрагментуються. В процесі зберігання супозиторіїв десептолу відбувається поступове випаровування вологи, підвищення концентрації желатину, що обумовлює поступове зростання твердості та подовження часу розчинення супозиторіїв при температурі тіла. Антисептичний вплив декаметоксину при цьому зберігається і пролонгується. Однак, контрацептивна ефективність різко знижується, оскільки на слизовій піхви не відбувається швидкого створення сперміцидної концентрації декаметоксину.

В основу корисної моделі поставлено задачу посилення ефективності контрацептивної та протимікробної дії вагінальних супозиторіїв з декаметоксином шляхом заміни супозиторної основи з метою забезпечення стабільної придатності для регулювання репродуктивної функції та підвищення профілактичної ефективності у відношенні захворювань, що передаються статевим шляхом.

Суттєвою ознакою корисної моделі є використання для виготовлення вагінальних супозиторіїв з контрацептивною та протимікробною дією катіонної поверхнево-активної речовини декаметоксину, відомої широким спектром протимікробної активності та сперміцидними властивостями. При вирішенні задачі винаходу для виготовлення супозиторіїв необхідно використати формоутворюючу основу, що не зменшує біологічної активності декаметоксину.

Між тим, жирові супозиторні основи (вітепсол, гідрогенізовані кондитерські жири, олія какао), що застосовуються для виготовлення супозиторіїв, виявляють несумісність з катіонними детергентами, оскільки вступають з ними у фізико-хімічну взаємодію і позбавляють їх біологічної активності (7).

Гідрофільна желатин-гліцеринова основа використана при виготовленні прототипу, не дозволяє досягнути очікуваного технічного результату (швидкого контрацептивного ефекту).

Суттєвою ознакою корисної моделі відмінною від прототипу є використання у якості формоутворюючої супозиторної основи твердих гідрофільних напівсинтетичних гліцеридів овуцир WL 3264 (Gattefosse s. a., France). Основа відповідає усім вимогам, що висуваються до супозиторних основ Державною Фармакопеею України: має тверду

консистенцію при кімнатній температурі, температуру плавлення 32-35°C, не подразнює слизових оболонок і не взаємодіє з основними діючими речовинами. Окремо слід виділити ознаку відсутності взаємодії з декаметоксином, чого не досягається при використанні жирових супозиторних основ, а також стабільність фізичних властивостей супозиторіїв в процесі зберігання, відсутню у прототипу. Вирішення задачі винаходу досягається використанням контрацептивних супозиторіїв з профілактичною дією до захворювань, що передаються статевим шляхом, наступного складу(%% мас):

Декаметоксин	0,1-0,4
Овуцир WL 3264	Решта

Технічний результат, що досягається при здійсненні корисної моделі, полягає у тривалому збереженні швидкої розчинності супозиторіями, яка забезпечує поліпшення контакту основної діючої речовини з середовищем (слизовою піхви) і як наслідок, надійний контрацептивний і прискорений антисептичний ефект.

Можливість здійснення винаходу ілюструють наступні конкретні приклади.

Приклад 1

В заливочний ківш форми для виготовлення супозиторіїв завантажують 99,5г. овуциру WL 3264. Ківш занурюють в киплячу водяну баню і при перемішуванні розплавляють. Після охолодження маси до 40-45°C вносять ретельно перемішуючи 0,5мл. 10% розчину декаметоксину і розливають супозиторну масу в гнізда форми для лиття. Заповнені форми для лиття розміщують в холодильнику на 20-30хв. до повного формування супозиторіїв. При дії розплавлених при 37°C супозиторіїв наведеного складу у ізотонічному розчині натрію хлориду на отриманий еякулят протягом 30сек. 75% спермій зберігають рухливість, тобто контрацептивний ефект не досягається.

Приклад 2

В заливочний ківш форми для виготовлення супозиторіїв завантажують 99,0г. овуциру WL 3264, розплавляють на киплячій водяній бані, охолоджують до 40-45°C. В основу, ретельно перемішуючи, вносять 1,0мл. 10% розчину декаметоксину і розливають супозиторну масу в гнізда форми для лиття.

При дії розплавлених у ізотонічному розчині хлориду натрію при 37°C супозиторіїв наведеного складу на свіжо отриманий еякулят протягом 30сек. знерухомлюється 100% спермій.

Приклад 3

В заливочний ківш форми для виготовлення супозиторіїв завантажують 96,0г. овуциру WL 3264, розплавляють на киплячій водяній бані, охолоджують до 40-45°C. В основу вносять 4мл. 10% розчину декаметоксину, ретельно перемішують, розливають супозиторну масу в гнізда форми для лиття.

При дії розплавлених у ізотонічному розчині хлориду натрію при 37°C супозиторіїв наведеного складу знерухомлюється 100% спермій свіжо отриманого еякуляту після контакту протягом 30сек. При введенні супозиторіїв такого складу в піхву не виникає неприємних відчуттів та ознак подразнення слизової.

Приклад 4

Супозиторну основу готують як викладено в прикладах 1-3. У 95,0г, розплавленої і охолодженої основи вносять 5,0мл, 10% розчину декаметоксину. Супозиторії наведеного складу у розчиненому вигляді знерухомлюють 100% сперміїв свіжо одержаного еякуляту після 30сек. контакту. При введенні у піхву супозиторії з вмістом декаметоксину 0,5% викликають неприємні відчуття (печію, свербіж), при візуальному огляді слизової оболонки спостерігаються ознаки подразнення слизової оболонки (гіперемія, гіперсекреція).

Приклади 5-12

Чутливість сперматозоїдів до контрацептивних супозиторіїв, що пропонуються і прототипу досліджували з урахуванням швидкості їх розчинення на свіжоотриманому еякуляті. В дослідженні використовували свіжовиготовлені супозиторії складу, що пропонується, з вмістом декаметоксину 0,1% маси, супозиторії десептол з таким самим вмістом декаметоксину, а також аналогічні препарати, ви-

готовлені 6 місяців тому, які зберігалися упакованими в контурну ячеювку упаковку з плівки полівінілхлоридної по ГОСТ 25250-88 в умовах, передбачених інструкцією по застосуванню десептолу.

Один супозиторій вміщували в хімічну склянку з 6 мл. (середній об'єм рідини у вмісті піхви) ізотонічного розчину хлориду натрію, підігрітого до $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$.

Склянки утримували на водяній бані з такою ж температурою постійно збовтуючи. У визначені інтервали часу відбирали із склянки 0,1мл рідини для дослідження, а в склянки додавали 0,1мл підігрітого до 37°C ізотонічного розчину хлориду натрію.

До 0,1мл взятої із склянки проби додавали 0,1мл свіжоотриманого еякуляту і через 1 хвилину оцінювали рухливість сперміїв в балах згідно ГОСТ 20989-75. Отримані результати наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Порівняльна рухливість сперматозоїдів в присутності проб супозиторного складу, що заявляється, та прототипу (в балах)

№ прикладів	Час розчинення в хвилинах	Супозиторії, що заявляються		Десептол	
		Свіжовиготовлені	З 6-ти місячним зберіганням	Свіжовиготовлені	З 6-ти місячним зберіганням
5	1	8	8	8	8
6	3	8	8	8	8
7	5	6	6	6	8
8	10	1	1	4	8
9	15	0	0	0	8
10	30	0	0	0	6
11	45	0	0	0	4
12	60	0	0	0	0

Наведені в табл. 1 дані свідчать про те, що супозиторії, що заявляються, як і прототип, виявляють контрацептивні властивості. Однак, у прототипу, на відміну від заявленого складу, по мірі зберігання збільшується час розчинення і вивільнення основної діючої речовини, що відбивається на сперміцидних властивостях. Так, через 15 хвилин після початку розчинення супозиторіїв, заявлений склад, незалежно від терміну зберігання, та свіжовиготовлений десептол знерухомлюють 100% сперматозоїдів. У десептолу, виготовленого 6міс. тому сперміцидна активність починає виявлятися через 30хв. після початку розчинення супозиторія, а повний сперміцидний ефект досягається тільки через 60хв. розчинення, що не забезпечує надійної контрацепції і сподіваного контролю репродуктивної функції прототипом.

Склад, що заявляється, незалежно від терміну збереження, швидко вивільняє в оточуюче середовище декаметоксин і чинить надійний контрацептивний ефект.

Приклади 13-15

Для дослідження швидкості прояву протимікробних властивостей супозиторіїв, що заявляються, та прототипу, свіжовиготовлені і з терміном зберігання 6 місяців розчиняли за методикою, описаною для прикладів 5-12. У визначенні інтервали часу 0,05мл розчину відбирали і наносили на чашки Петрі з м'ясо-лептонним агаром, засіяним різними видами мікроорганізмів. Реєстрували час від початку розчинення супозиторіїв, до моменту коли відібрана проба викликала в місці нанесення на поживне середовище зону затримки росту мікроорганізмів. Одержані результати наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Характеристика швидкості прояву протимікробних властивостей супозиторіями, що заявляються і прототипом

№ прикладів	Тест-культури мікроорганізмів	Супозиторії, що заявляються		Десептол (прототип)	
		Свіжовиготовлені	З 6-ти місячним терміном збереження	Свіжовиготовлені	З 6-ти місячним терміном збереження
		Час появи протимікробної активності у розчині (хв.)			
13	<i>S. aureus</i>	3	3	5	15
14	<i>E. coli</i>	10	10	15	30
15	<i>C. albicans</i>	5	5	10	30

Аналіз наведених в табл. 2 даних свідчить про те, що супозиторії заявленого складу і прототип мають протимікробні властивості. Проте, супозиторії заявленого складу чинять антимікробну дію швидше ніж прототип в процесі розчинення. Так, протистафілококову активність супозиторії, що заявляються, виявляють через 3 хвилини після початку розчинення. Свіжовиготовлені супозиторії десептол аналогічний ефект справляють через 5 хвилин, а десептол, що зберігався 6 міс. після виготовлення, тільки через 15 хвилин. Ще більшою виявилась різниця у швидкості протимікробної дії для таких збудників запальних захворювань сечостатевої системи, як кишкова паличка, дріжджоподібні гриби роду *Candida*.

Наведені приклади підтверджують можливість здійснення винаходу. Супозиторії, що заявляються, мають контрацептивні та протимікробні властивості, при введенні в піхву швидко розчиняються, що забезпечує поліпшений контакт діючої речовини декамтоксину з слизовою. В процесі збереження фізико-хімічні характеристики супозиторіїв є сталими, що забезпечує можливість промислового застосування винаходу. Складові заявленої композиції не реагують між собою, чим забезпечується швидкий надійний контрацептивний та протимікробний ефект супозиторіїв.

Супозиторії, що заявляються, є новою композицією, яка суттєво відрізняється корисними властивостями (швидкістю дії, наявністю швидкого контрацептивного ефекту при тривалому зберіганні готових супозиторіїв) від прототипу.

Джерела інформації

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х томах, т. 2 - 11-ое издание. - М: Медицина, 1988, с.306-307.

2. Воигвоп Р., Thurie S., Zerbib S. - Zes ammonium quaternaires en therapeutique locale vaginale. - Rev. fr. Gynecol. Obstet. - 1989 - Т. 84. №11

3. Прокопчук З.М., Мруг Ф.І., Дзісь Н.П., Сорокумова Л.К. Характеристика біологічних властивостей та чутливості до антимікробних засобів збудників гнійно-запальних захворювань Вісник Вінницького державного медичного університету. - 2002 - №2 - с.342-344.

4. Патент України на винахід №21025 (28.02.2000 Бюл. №1)

5. Антисептики у профілактиці й лікуванні інфекцій» /Кол. авторів; за ред. Г. К. Палія. - К. Здоров'я, 1997-201.

6. Промышленная технология лекарств: В 2-х т. Т. 2 /Под. ред. В.И. Чуешова. - Х.: Основа; Издательство УкрФА – 1999 - с.601-616.

7. Афиногенов Г.Е., Блинов Н.П. Антисептики в хирургии. - Л.: Медицина, 1987. - 144с.