



УКРАЇНА

(19) UA (11) 82282 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 35/74 (2006.01)

A61K 47/04 (2007.01)

A61P 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЮДИНИ, ЩО ПЕРЕДАЮТЬСЯ СТАТЕВИМ ШЛЯХОМ, І СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ

1

2

(21) а200607536

(22) 06.07.2006

(24) 25.03.2008

(46) 25.03.2008, Бюл.№ 6, 2008 рік

(72) ГРИГОР'ЄВ ОЛЕКСАНДР В'ЯЧЕСЛАВОВИЧ,

UA, ГРИГОР'ЄВА СВІТЛАНА МИХАЙЛІВНА, UA

(73) ГРИГОР'ЄВ ОЛЕКСАНДР В'ЯЧЕСЛАВОВИЧ,

UA, ГРИГОР'ЄВА СВІТЛАНА МИХАЙЛІВНА, UA

(56) UA 65702 A, 15.04.2004

RU 2 156 134 C2, 20.09.2000

US 6 277 370 B, 21.08.2001

(57) 1. Засіб для лікування і профілактики захворювань людини, що передаються статевим шляхом, який містить як активне начало мікробну масу, сорбент і біологічно активну добавку, який **відрізняється** тим, що містить композицію у вигляді водної суспензії, що складається з кремнієорганічного сорбенту поліметилсилоксану у вигляді гідрогелю метилкремнієвої кислоти в кількості від 10 до 99,5 мас. % і неорганічних сорбентів: аеросилу та/або глинястих мінералів у кількості від 90 до 0,5 мас. %, як мікробну масу містить один чи кілька видів живих чи убитих еубіотичних бактерій, вибраних з групи: біфідобактерії, лактобацили, лактококи і стрептококи, у кількості від 0,01 до 50 мас. % від маси водної суспензії сорбентів, як біологічну активну добавку містить олії та/або екстракти рослин, та/або інші речовини, що мають фунгіцидну та/або бактерицидну, та/або регенеруючу тканини активність в кількості від 0,01 до 10 мас. % від отриманої водної суспензії.

2. Засіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що має форму супозиторія.

3. Засіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що містить прийнятну мазеву основу.

4. Засіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що має форму мазі емульсійного типу.

5. Засіб за п. 1 або п. 3, який **відрізняється** тим, що має форму пасти.

6. Засіб за п. 1 або п. 3, який **відрізняється** тим, що має форму суспензії.

7. Спосіб одержання засобу для лікування і профілактики захворювань людини, що передаються статевим шляхом, який **відрізняється** тим, що готують 5-95 % водну суспензію композиції сорбентів, що складається з гідрогелю метилкремнієвої кислоти в кількості від 10 до 99,5 мас. % і аеросилу та/або глинястих мінералів у кількості від 90 до 0,5 мас. %, у неї вносять живу чи убиту мікробну масу, що містить від  $10^8$  до  $10^{12}$  клітин у  $1 \text{ см}^3$  одного чи декількох видів живих чи убитих еубіотичних бактерій, вибраних із групи: біфідобактерії, лактобацили, лактококи і стрептококи, у кількості 0,01-50 мас. % від маси водної суспензії композиції сорбентів, і біологічно активні добавки у вигляді олій та/або екстрактів рослин, та/або інших речовин, що мають фунгіцидну та/або бактерицидну, та/або регенеруючу тканини активність, у кількості від 0,01 до 10 мас. % від отриманої маси водної суспензії, і перемішують до повної гомогенізації.

8. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що додають прийнятну мазеву основу.

9. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що засіб одержують у вигляді мазі емульсійного типу.

10. Спосіб за п. 7 або п. 8, який **відрізняється** тим, що засіб одержують у формі пасти.

11. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що засіб одержують у формі супозиторія.

12. Спосіб за п. 7 або п. 8, який **відрізняється** тим, що засіб одержують у формі суспензії.

Винахід відноситься до галузі медицини і косметики, а саме до фармакології і лікувальної косметики, зокрема до лікарських препаратів та лікувальних засобів, що використовуються щодо профілактики та лікування вірусних, і

бактеріальних захворювань людини, що передаються статевим шляхом.

На даний час наслідки так званої сексуальної революції призвели до значного рівня циркуляції в статевих біотопах людини невластивих їм

(13) C2

(11) 82282

(19) UA

бактерій, вірусів і грибів. Мікози і дисбактеріози піхви одержали широке поширення. Особливе значення набули бактеріальні і вірусні захворювання людини, що передаються статевим шляхом. Крім відомих, до них, насамперед, відносяться сироватковий гепатит і СНІД. Пошук профілактичних засобів, спрямованих проти цих патологічних станів, надбав високої актуальності. Профілактика виникнення захворювань при статевому акті є важливим моментом у вирішенні цього питання. Це досягається застосуванням різних механічних, хімічних і біологічних засобів. Пошук композицій, що складаються з сорбційних матеріалів, нормальної мікрофлори статевих біотопів та речовин природного походження, що не допускають проникнення і колонізацію сторонньою мікрофлорою і вірусами цих біотопів, є одним з напрямків профілактики цих станів.

Для лікування вагінітів та вагінозів у жінок у даний час застосовують препарати місцевого призначення у вигляді супозиторій для піхви, що містять еубіотичну мікрофлору або антибіотики, а також мазі, до складу яких входять бактерицидні, фунгіцидні і регенеруючі речовини. Препаратів, спрямованих на профілактику інфекційних захворювань статевих біотопів чоловіків, не існує. Також не існує спеціальних композицій сорбентів для інтимного застосування для чоловіків і жінок, які містять еубіотичну мікрофлору. З косметичних засобів для застосування у піхву відомі інтимні гелі лубріканти, наприклад, фірми "Faberlic" і "Masculan", що містять протизапальні і ранозагоювальні речовини, але не мають у своєму складі нормальної мікрофлори статевих біотопів і сорбентів спеціального призначення.

Найбільш близьким до рішення, що заявляється, є препарат для лікування бактеріального вагінозу, спосіб його одержання і спосіб лікування бактеріального вагінозу [Патент РФ №2248212, А61К35/74, 20.03.2005 і патент України №65702А, А61К35/66, А61К35/74, F61K9/02, А61К9/06, 15.04.2004], що містить у своєму складі мікробну масу живих еубіотичних бактерій у кількості  $10^5$ - $10^9$  на одну дозу, прийнятний сорбент при його масовому співвідношенні до мікробної маси (9-1):(1-9), біологічно активну антимікробну та/або фунгіцидну добавку в кількості 0,05-3мас.% щодо маси одержуваного препарату у виді рослинних олій і екстрактів і як основу прийнятну жирову основу, що містить не більш 5мас.% води. Препарат являє собою супозиторії або мазь. Спосіб одержання препарату включає попередню іммобілізацію еубіотичної мікрофлори на частках сорбційного матеріалу розміром не більш 100мкм, що мають активну іммобілізуючу поверхню від 10 до 100%, з наступним ліофільним висушуванням. Ліофілізовану біомасу живих мікроорганізмів змішують з іншими компонентами препарату, у тому числі жировою основою, зберігаючи зміст вологи не більш 5мас.%.

Хоча антиінфекційна активність і приживлення еубіотичних мікроорганізмів у піхві характеризується досить високими показниками, відомий засіб має ряд недоліків. Зокрема,

сорбенти, що використовуються, мають низьку сорбційно-деструктивну, протівірусну та антибактеріальну дію, що обмежує їх застосування. Крім того, протиінфекційна дія знижується за рахунок високого змісту емульгованих жирів у гідрофобній основі засобу і невеликої кількості води (не більш 5мас.%). І, нарешті, до складу засобу включена тільки жива біомаса еубіотичних мікроорганізмів і в недостатній концентрації ( $10^{5-9}$  мікробних клітин на дозу), що виправдано при виготовленні гідрофобних мазей і супозиторій, але не виправдано при виготовленні гідрофільних мазей у вигляді паст, гелів, кремів і суспензій. Крім того додаткові введені у кількості 0,05-3мас.% обмежують можливості конструювання засобу.

Метою дійсного винаходу є створення інтимного засобу у формі мазі у вигляді мазі емульсійного типу (крему), паст, суспензій або супозиторій для чоловіків і жінок, що володіє підвищеною сорбційно-деструктивною лікувально-профілактичною дією проти агресивної мікрофлори, що проникла у статеві біотопи людини, і додатково має профілактичну дію щодо захворювань вірусної етіології, що передаються статевим шляхом, а також деяких захворювань, що передаються при нетрадиційному статевому акті.

Технічним результатом винаходу є створення засобу для лікування і профілактики захворювань статевих системи людини, що передаються статевим шляхом, а також деяких інших захворювань людини, які виникають при нетрадиційному статевому акті; засобу, що володіє вираженим протівірусним, протимікробним ефектом.

Технічний результат досягається за рахунок того, що засіб, який заявляється, утримує як активний початок мікробну масу, сорбент і біологічно активну добавку; у якості сорбенту містить композицію, що складається з кремнійорганічного сорбенту поліметилсилоксану у вигляді гідрогелю метилкремнієвої кислоти в кількості від 10 до 99,5мас.% і неорганічних сорбентів: кремній діоксида (аеросила) та/або глинястих мінералів у кількості від 90 до 0,5мас.%, виготовлену у вигляді 5-95% водної суспензії; у якості мікробної маси засіб містить один чи кілька видів живих чи убитих еубіотичних бактерій, обраних з групи: біфідобактерії, лактобацили, лактококи і стрептококи; у кількості від 0,01 до 50мас.% від маси водної суспензії сорбентів; засіб також містить у якості біологічно активних добавок олії та/або екстракти рослин та/або інших речовин, що володіють фунгіцидною та/або бактерицидною та/або регенеруючою тканини активністю в кількості від 0,01 до 10мас.% від маси водної суспензії сорбентів.

У частині способу одержання засобу, що заявляється, технічний результат досягається тим, що готують 5-95% водну суспензію композиції сорбентів, що складається з гідрогелю метилкремнієвої кислоти в кількості від 10 до 99,5мас.% і аеросила та/або глинястих мінералів у кількості від 90 до 0,5мас.%; у неї вносять живу чи

вбиту мікробну масу, що містить від  $10^8$  до  $10^{12}$  клітин у  $1\text{см}^3$  одного чи декількох видів живих чи убитих еубіотичних бактерій, обраних з груп: біфідобактерії, лактобацили, лактококи і стрептококи, у кількості 0,01-50мас.% від водної сорбційної композиції, і біологічно активні добавки у вигляді олій та/або екстрактів рослин та/або інших речовин, що володіють фунгіцидною та/або бактеріцидною та/або регенеруючою тканини активністю, у кількості 0,01 до 10мас.% від отриманої маси речовини, і перемішують до повної гомогенізації.

У засіб може бути додана прийнятна мазева основа. Засіб може бути отриманий у вигляді мазі емульсійного типу, пасти, суппозиторії чи суспензійної мазі.

Введення в сорбційний комплекс гідрогелю метилкремнієвої кислоти, непридатної для конструювання іммобілізованих бактеріальних засобів, обґрунтовано її властивістю деструктувати клітинні стінки бактерій і сорбувати на собі вірусні частки. Введення в сорбційний комплекс інших сорбентів доповнює цей ефект та додає додаткові мазеві властивості. Композиція, яка містить від 10 до 99,5мас.% поліметилсилоксану у вигляді гідрогелю метилкремнієвої кислоти і від 90 до 0,5мас.% аеросила та/або глинястих мінералів у вигляді 5-95% водної суспензії сорбентів є оптимальною.

Включення біомаси живих чи убитих еубіотичних бактерій, характерних для статевого біотопу людини, зокрема лактобацил, обґрунтовано тим, що у присутності сорбентів вони в значній мірі активізують протипатогенний ефект, підсилюючи колонізаційну резистентність біотопу піхви і біотопу крайньої плоти у чоловіків.

Регенеруючий, пом'якшувачий і додатковий бактерицидний і фунгіцидний ефект досягається введенням до складу засобу, що заявляється, добавок рослинного походження, зокрема, олій і екстрактів рослин у кількості від 0,01 до 10мас.% щодо водної суспензії сорбентів. Ці речовини при різних варіаціях у межах, що заявляються, забезпечують необхідний рН, консистенцію засобу, що заявляється у вигляді мазі емульсійного типу, пасти або суспензії. Консистенцію засобу також визначає прийнятна мазева основа.

#### Приклад 1

Визначення протівірусної активності засобу, що заявляється, виготовленого у вигляді пасти.

У дослідженні була використана композиція, що складається з сорбційного комплексу, що включає 62,2мас.% гідрогелю метилкремнієвої кислоти і 3,3мас.% аеросила та 34,5мас.% води. В отриману пасту було введено 1мас.% ліофілізованої біомаси убитих лактобацил і від отриманої маси речовини 0,05мас.% рослинних екстрактів. Отриману пасту гомогенізували.

Протівірусну активність засобу вивчали по його здатності сорбувати HBsAg (основний маркер вірусного гепатиту В) із сироватки крові, отриманої від донорів-носіїв.

Методом імуноферментного аналізу (ІФА) в антигенвміщуючій сироватці, обробленої засобом,

що заявляється, у порівнянні з вихідною антигенвміщуючою сироваткою, визначали титр HBsAg. Для проведення ІФА використовували імуноферментну тест-систему для виявлення поверхневого антигену вірусу гепатиту В, модифіковану "ІФА-HBsAg/M", виробництва НПО "Діагностичні системи" (Росія, Нижній Новгород). У досліді була використана сироватка донора-носія, що містить HBsAg, консервована мертиолом натрію 1:10000, з оптичною щільністю (Ощ) у ІФА 1,237. Засіб, що заявляється, вносили в сироватку в співвідношенні 1:0,5 (одна частина сироватки, 0,5 частини засобу). Тривалість інкубації складала 30хв при температурі 37°C і перемішуванні через кожні 10 хвилин. Осадження засобу в антигенвміщуючій сироватці здійснювали центрифугуванням при 1500об/хв протягом 5хв. У досліді постановку ІФА проводили з дворазовими розведеннями надосаду, обробленого засобом у триразовому дублюванні рядів. Контролем була постановка ІФА з дворазовими розведеннями антигенвміщуючій сироватки, не обробленої засобом у триразовому дублюванні рядів. ІФА проводили в повній відповідності з інструкцією з застосування тест-системи. Вимір Ощ проведений при довжині хвилі 450нм щодо референс-фільтра 620нм. К-ср=0,010.

Cut off=K-ср+коефіцієнт  $0,06=0,010+0,06=0,070$  (перевищення значення Cut off позначає присутність антигену в пробі).

Результати досліджень приведені в таблиці 1.

Таблиця

Дослід 1. Схема дослідження й облік реакції.

Розведення сироватки	Конт. Т/С	Дослід				Контроль			Кратність зниження HBsAg
		1	2	3	4	5	6	7	
A	Blank 0,016	Вих. + 1,123	Вих. + 1,108	Вих. + 1,065	Вих. 1,237	Вих. 1,223	Вих. 1,190		2,82
B	K+1 2,967	1:2 + 0,706	1:2 + 0,720	1:2 + 0,698	1:2 + 0,749	1:2 + 0,798	1:2 + 0,804		1,106
C	K+1 2,899	1:4 + 0,415	1:4 + 0,430	1:4 + 0,392	1:4 + 0,478	1:4 + 0,435	1:4 + 0,480		1,126
D	K- 0,008	1:8 + 0,243	1:8 + 0,251	1:8 + 0,217	1:8 + 0,289	1:8 + 0,315	1:8 + 0,342		1,33
E	K- 0,013	1:16 + 0,140	1:16 + 0,135	1:16 + 0,104	1:16 + 0,181	1:16 + 0,206	1:16 + 0,199		1,546
F	K- 0,009	1:32 + 0,082	1:32 + 0,078	1:32 + 0,071	1:32 + 0,111	1:32 + 0,132	1:32 + 0,129		1,61
G	K- 0,011	1:64 - 0,051	1:64 - -	1:64 - -	1:64 + 0,097	1:64 + 0,094	1:64 + 0,103		Елімінація



служив надосад бактеріальної суспензії без обробки засобом. Постановка мала 10 повторностей.

просліджується як у модельних експериментах, так і в клінічних спостереженнях.

Результати дослідів представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

Вплив засобу, що заявляється, на умовнопатогенну мікрофлору в експериментах in vitro (in vitro)

Умовно патогенні бактерії.	Дослідні зразки (КОЕ)				Контрольні зразки (КОЕ)
	Кількість біомаси лактобацил в мас. % від маси сорбційної композиції, що введена в засіб				
	0,01	1	50	60	
S.aureus	20±12	16±8	0	0	>600
K.pneumoniae	58±18	37±12	0	0	>600

З поставлених дослідів випливає, що лактобацили в складі засобу сприяють очищенню бактеріальної суспензії. Ефект від введення біомаси лактобацил спостерігається при 0,01мас.% , а при досягненні високих рівнів: 50мас.% і більш - умовнопатогенна мікрофлора припиняє висіватися.

Приклад 4. Клінічне спостереження за чоловіками.

Вивчали вплив засобу в короткому клінічному спостереженні на 10 чоловіках добровольцях. Ціль дослідження складалася у визначенні можливості звільнення біотопу під крайньою плоттю penis засобом при його дворазовому нанесенні в біотоп протягом доби. Для цього після сну ранком проводили посів вмісту біотопу penis на середовище Эндо, кров'яний агар, середовище Сабуро, і на молочно-жовтково-сольовий агар. Після дворазового нанесення засобу протягом дня, увечері виконували аналогічні посіви з біотопу. Результати клінічного спостереження представлені в таблиці 4.

Таблиця 4

Вплив засобу, що заявляється, на мікрофлору біотопу крайньої плоті в чоловіків

Мікроорганізми, поживні середовища	Контрольні посіви (КОЕ)	Дослідні посіви (КОЕ)	Бактерицидний ефект.
Кров'яний агар Мікробне число	2386±78	226±16	10,5
МЖСА Стафілококи	840±61	32±4	26,3
ЭНДО Эндобактерії	314±102	95±67	3,3
САБУРО. Гриби рода Кандида	953±38	14±3	68,1

Дані, приведені в таблиці 4, показують, що засіб, що заявляється, при нанесенні його в біотоп статевих органів чоловіків сприяє елімінації мікрофлори і очищенню біотопу. Як свідчать результати короткого клінічного спостереження, однократне застосування засобу знижує рівень обсімененості голівки статевих органів чоловіків по загальному мікробному числу в 10,5 разів, при цьому спостерігається зниження росту стафілококів, грибів і мікроорганізмів, здатних рости на агарі ЭНДО.

Таким чином, засіб у складі, що заявляється, і способі виготовлення має виражений противірусний, протимікробний ефект, що