



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **103042** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)

A61K 36/00

A61K 9/06 (2006.01)

C07C 59/08 (2006.01)

C07C 31/00

C12C 3/08 (2006.01)

A61P 15/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2015 06470</p> <p>(22) Дата подання заявки: 30.06.2015</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.11.2015</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.11.2015, Бюл.№ 22</p>	<p>(72) Винахідник(и): Вишневська Лілія Івановна (UA), Зайченко Ганна Володимирівна (UA), Половко Наталія Петрівна (UA), Бавикіна Марина Лазарівна (UA), Мегалінський Володимир Анатолійович (UA), Сініцина Оксана Сергіївна (UA), Литкін Дмитро Віталійович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)</p>
--	---

(54) ГЕЛЬ КОМБІНОВАНОГО СКЛАДУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ПРИ ГІПОЕСТРОГЕНОВИХ СТАНАХ У ГІНЕКОЛОГІЇ

(57) Реферат:

Засіб для лікування інфекційно-запальних захворювань в гінекології у формі гелю з вмістом молочної кислоти, гелевої основи та води очищеної додатково містить рідкий екстракт суплідь хмелю, олію насіння розторопші плямистої.

UA 103042 U

Корисна модель належить до фармацевтичної промисловості та медицини, зокрема до лікарських засобів у формі гелю для лікування інфекційно-запальних захворювань в гінекології, а саме вагінозів, бактеріальних вагінітів, атрофічних вагінітів на тлі естрогенної дисфункції та клімактеричних розладів.

5 Інфекційно-запальні захворювання репродуктивної системи у жінок є однією з медико-соціальних проблем сучасності [1]. Частота гінекологічних захворювань має тенденцію до зростання. Вітчизняний фармацевтичний ринок широко представлений високовартісними закордонними лікарськими засобами у різних лікарських формах. Але більшість з цих препаратів містять синтетичні речовини, є монокомпонентними і не проявляють комплексної дії.

10 Поєднання двох чи більше лікарських речовин в одній лікарській формі дозволяє на основі наявного асортименту фармакологічних засобів створювати практично нові більш ефективні та нешкідливі препарати [2] Створення комбінованих лікарських препаратів на основі природних та синтетичних речовин для лікування запальних гінекологічних захворювань є актуальним.

15 Відомий на фармацевтичному ринку препарат "Вагінорм С" [3] у вигляді вагінальних таблеток містить аскорбінову кислоту 250 мг/табл., як основний компонент, призначають при лікуванні хронічних бактеріальних кольпітів, бактеріальних вагінозів, неспецифічних кольпітів, викликаних анаеробною флорою, для нормалізації порушення мікрофлори піхви [4]. Проте, "Вагінорм С", за рахунок високої концентрації аскорбінової кислоти, значно знижує рівень рН та може викликати подразнення.

20 Відомі вагінальні супозиторії "Фемілекс" [5], які містять молочну кислоту - 100 мг/суп., призначають при лікуванні хронічних бактеріальних кольпітів, бактеріальних вагінозів, викликаних анаеробною флорою, для нормалізації порушення мікрофлори піхви. При місцевому застосуванні супозиторіїв "Фемілекс" викликають реакції подразнення, свербіж, печіння в піхві. Спільними суттєвими ознаками аналогу та корисної моделі, що пропонується, є наявність у складі речовини, що нормалізує біоценоз у піхві, та основи. Але одна молочна кислота не забезпечує достатньої біологічної дії, зокрема не має здатності ефірних олій знижувати судинну проникність, стабілізувати мембрани клітин, приглушувати ексудативний комплемент при інфекційному запаленні, активувати репаративні процеси.

30 Задача корисної моделі полягає у створенні нового лікарського засобу у формі гелю для лікування інфекційно-запальних захворювань в гінекології, в якій введенням нових компонентів забезпечився б широкий спектр фармакологічної активності.

Поставлена задача вирішується тим, що засіб для лікування інфекційно-запальних захворювань в гінекології у формі гелю з вмістом молочної кислоти, гелевої основи та води очищеної, згідно з корисною моделлю, додатково містить рідкий екстракт суплідь хмелю, олію насіння розторопші плямистої при наступному співвідношенні компонентів, мас. %.

35	молочна кислота	0,1-0,2
	рідкий екстракт суплідь хмелю (1:2)	2,0-6,0
	олія насіння розторопші плямистої	0,5-1,0
	гідроксіетилцелюлоза	1,5-2,0
	пропіленгліколь	4,0-5,0
	ПЕГ-40 гідрогенізована	
	рицинова олія	1,0-2,0
	лавандова олія	0,05-0,1
	Трилон Б	0,05-0,1
	Еуксил РЕ 9010	0,5-1,0
	вода очищена	до 100.

Заявлений засіб, на відміну від аналогів, виконаний у формі гелю, який забезпечує більш глибоке проникання діючих речовин у слизову оболонку піхви, сприяє більш інтенсивному вивільненню лікарських речовин та ефективному всмоктуванню.

40 За рахунок молочної кислоти та олії насіння розторопші плямистої досягаються антибактеріальні та регенеруючі фармакологічні ефекти. Молочна кислота є природним продуктом життєдіяльності молочнокислих бактерій піхви, яка забезпечує, підтримує і сприяє відновленню рН піхвового секрету в діапазоні його оптимальних значень [6], пригнічує розмноження патогенної, транзитної та умовно-патогенної мікрофлори [4].

45 Олія насіння розторопші плямистої сприяє зменшенню процесу запалення, стимулює епітелізацію ушкодженої, дистрофічної ділянки, а також сприяє репаративним процесам, зменшує кількість рецидивуючих інфекційно-запальних процесів у піхві, показана під час вагітності і пологів.

Рідкий екстракт суплідь хмелю проявляє естрогенну, антипроліферативну, антиексудативну, протизапальну, противиразкову і знеболювальну дії [7].

5 Кількісний вміст допоміжних речовин, відомий з джерел інформації та експериментально обґрунтований, є необхідним і достатнім для одержання м'якого засобу у формі гелю з високими лікувальними і необхідними технологічними властивостями.

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1

10 Технологічний процес отримання гелю здійснювали на стандартному технологічному обладнанні з урахуванням фізико-хімічних властивостей компонентів.

Готували гель в масі 1,0 кг, 0,002 кг ПЕГ-40 гідрогенізованої рицинової олії поміщали в реактор з паровою сорочкою, нагрівали протягом 3-5 хв. при температурі 40 °С. Потім, при постійному перемішуванні, додавали 0,01 кг олії насіння розторопші плямистої, 0,001 кг лавандової олії. Перемішування продовжували протягом 20-25 хв.

15 Паралельно готували водний розчин. Реактор заповнювали 0,3 л води очищеної та, при постійному перемішуванні і кімнатній температурі, додавали 0,05 кг пропіленгліколю, 0,06 кг рідкого екстракту суплідь хмелю, 0,0025 кг 80 % розчину молочної кислоти, 0,005 кг еуксилу PE 9010, 0,001 кг Трилону Б.

20 Солюбілізовану ПЕГ-40 ефірну лавандову олію і олію насіння розторопші плямистої стисненим повітрям передавали у реактор до водного розчину.

Окремо в реактор завантажували 0,3 л води очищеної. Нагрівали до температури 60 °С та додавали 0,02 кг гідроксіетилцелюлози, при постійному перемішували до отримання гелю. Потім суміш охолоджували до 25-30 °С і вводили при постійному перемішуванні протягом 10-15 хвилин попередньо приготовлений розчин.

Отриманий гель фасували в туби.

25 Приклад 2.

Дослідження фармакотерапевтичної дії гелю заявленого складу проводили за методикою білатеральної оваріоектомії [8] на 30 аутобних самках білих щурів масою 190-205 г протягом 28 днів. Досліджуваних тварин утримували на традиційному водно-харчовому раціоні у стандартних умовах віварію Національного фармацевтичного університету.

30 З експериментальних тварин було сформовано п'ять груп: перша (n=6) - інтактний контроль (ІК), друга (n=6) - помилково оперовані тварини (ПО), третя (n=6) контрольна патологія (КП); четверта (n=6) - тварини, що одержувала естріол дозою 0,03 мг/кг (Е); шоста (n=6) - тварини, що одержувала заявлений засіб у формі гелю вагінально у дозі 0,06 мг/кг (ЛГ).

35 Відсутність естрального циклу у самок підтверджували аналізом піхвових мазків протягом 4-х діб.

При виконанні експериментів дотримувалися "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах" (Україна, 2001), гармонізованих з "Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1985).

40 Здатність гелю заявленого складу впливати на прояв тривожності і дослідницьку активність у тварин в умовах гіпоестрогенемії оцінювали за допомогою тесту "горизонтальний лабіринт". Дані експерименту наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Вплив тест-сразків на орієнтовно-дослідницьку активність і тривожний стан тварин у тесті "горизонтальний лабіринт", (n=6)

Експериментальна група	Латентний період входу до темного рукава (t, с)	Тривалість перебування у світлому рукаві (t, с)	Тривалість перебування в темному рукаві (t, с)	Кількість переходів (n)
Інтактний контроль (ІК)	14,00±2,72	190,83±4,36	109,17±4,36	12,33±0,67
Помилково оперовані тварини (ПО)	13,50±2,58	150,83±10,83*	149,17±10,83*	10,17±0,54
Контрольна патологія (КП)	2,83±0,97 ^{*/**}	98,33±11,08 ^{*/**}	201,67±11,08 ^{*/**}	4,17±0,31 ^{*/**}
Тварини, яких лікували естріолом (Е)	17,00±3,89 ^{***}	180,83±5,69 ^{*/**}	119,17±5,69 ^{*/**}	11,17±0,60 ^{***}
Тварин, яких лікували гелем заявленого складу (ЛГ)	7,67±1,69 ^{*/+}	175,83±5,39 ^{*/**}	124,17±5,39 ^{*/**}	7,83±0,31 ^{*/**}

Примітка: * зміна достовірна, відносно значень тварин групи ІК (p < 0,05);
 ** зміна достовірна, відносно значень тварин групи ПО (p < 0,05);
 *** зміна достовірна, відносно значень тварин групи КП (p < 0,05);
 + зміна достовірна, відносно значень тварин Е (p < 0,05).

Одержанні данні свідчать про те, що гель з екстрактом шишок хмелю, помірно позитивно впливає на дослідницьку активність у тварин і виявляє помірну анксиолітичну активність.

5 Дані імуноферментного аналізу плазми крові оваріоектомованих щурів показали, що рівень статевих гормонів (естрадіолу та прогестерону) після оваріоектомії достовірно знижувався (Таблиці 2, 3). Даний факт вказує на релевантність виконаної моделі білатеральної оваріоектомії, про повне видалення обох яєчників і формуванні експериментальної гіпоестрогенемії у самок щурів.

10

Таблиця 2

Вміст естрадіолу в сироватці крові оваріоектомованих самок щурів, (n=6)

Експериментальна група	Рівень естрадіолу, нм/л
Інтактний контроль (ІК)	0,412±0,033
Помилково оперовані тварини (ПО)	0,394±0,027
Контрольна патологія (КП)	0,173±0,015 ^{*/**}
Тварини, яких лікували естріолом (Е)	0,388±0,015 ^{***}
Тварин, яких лікували гелем заявленого складу (ЛГ)	0,269±0,020 ^{*/**}

Примітка: * зміна достовірна, відносно значень тварин групи ІК (p < 0,05);
 ** зміна достовірна, відносно значень тварин групи ПО (p < 0,05);
 *** зміна достовірна, відносно значень тварин групи КП (p < 0,05);
 + зміна достовірна, відносно значень тварин Е (p < 0,05).

Таблиця 3

Вміст прогестерону в сироватці крові оваріоектомованих самок щурів, (n=6)

Експериментальна група	Рівень прогестерону, нм/л
Інтактний контроль (ІК)	50,914±3,637
Помилково оперовані тварини (ПО)	51,349±3,822
Контрольна патологія (КП)	11,070±1,465 ^{*/**}
Тварини, яких лікували естріолом (Е)	22,064±1,813 ^{*/**}
Тварин, яких лікували гелем заявленого складу (ЛГ)	26,458±2,409 ^{*/**}

Примітка: * зміна достовірна, відносно значень тварин групи ІК (p < 0,05);
 ** зміна достовірна, відносно значень тварин групи ПО (p < 0,05);
 *** зміна достовірна, відносно значень тварин групи КП (p < 0,05);
 + зміна достовірна, відносно значень тварин Е (p < 0,05).

Аналіз даних таблиць свідчить про те, що введення гелю заявленого складу має помірний вплив на вміст статевих гормонів. Вміст естрадіолу в плазмі крові тварин групи ЛГ у 1,5 рази вище, ніж у тварин з групи КП. Даний показник у тварин ЛГ достовірно відрізняється як від даних у групі КП, так і від тварин групи ІК. Досліджуваний гель збільшує рівень прогестерону у оваріоектомованих самок. Рівень прогестерону в плазмі тварин групи ЛГ достовірно перевищує даний показник у самок групи КП у 2,4 рази, достовірно перевищує показники тварин групи ІК, хоча з групою Е достовірних відмінностей не виявлено.

Дослідження біотопу піхви щурів проводили відповідно до загальноприйнятих критеріїв. Виділені групи мікроорганізмів є тестовими в мікроекологічній характеристиці препаратів і в разі їх достовірних змін вказують на розвиток дисбіотичних реакцій різного ступеню в залежності від спектру і сили впливу антимікробного агенту. Дані дослідження наведені у таблиці 4.

Таблица 4

Вплив тест-зразків на мікробіоценоз генітального тракту самок щурів, (n=6)

Мікроорганізми	Мікрофлора (М+ш), КУО/г			
	ІК	КП	Е	ЛГ
Анаеробні бактерії	9,63±0,06	9,03±0,10*	9,44±0,08*/ 9,86±0,04**	9,12±0,10*/ 9,61±0,07
Клостридії	-	6,62±0,07*	5,82±0,07**/-**	5,44±0,10***/ 6,62±0,08*
Кишкові палички	6,68±0,07	9,44±0,10*	8,92±0,12***/ 6,75±0,04**	9,36±0,08*/ 8,12±0,05**
Інші аеробні грамнегативні бактерії	6,10±0,08	8,01±0,03*	7,90±0,10*/ 5,28±0,07**	7,98±0,10*/ 6,64±0,04**
Стафілококи	3,08±0,09	5,08±0,07*	5,11±0,07*/ 3,16±0,12**	4,98±0,08*/ 4,12±0,03**
Лактобактерії	9,76±0,04	8,85±0,07*	8,90±0,12*/ 9,87±0,08**	8,76±0,08*/ 9,11±0,12*

Примітка: * зміна достовірна, відносно значень тварин групи ІК (p<0,05);

** зміна достовірна, відносно значень тварин групи КП (p<0,05);

чисельник - показник до введення, знаменник - після введення досліджуваних зразків.

Дані таблиці 4 свідчать, що введення гелю заявленого складу достовірно зменшує ріст і розвиток умовно-патогенної мікрофлори піхви, практично не впливаючи на життєдіяльність лактобактерій.

На основі фармакологічних досліджень доведено, що гель заявленого складу зменшує когнітивні розлади і проявляє помірно виражену анксиолітичну дію; призводить до збільшення вмісту естрогенів у сироватці крові; проявляє помірно виражену антибактеріальну дію відносно патогенної мікрофлори і не пригнічує життєдіяльність лактобактерій у вагінальному біотопі самок щурів.

Таким чином, гель заявленого складу може бути запропонований для лікування інфекційно-запальних захворювань в гінекології, а саме вагінозів, бактеріальних вагінітів, атрофічних вагінітів на тлі естрогенної дисфункції та клімактеричних розладів.

Заявлений гель може бути одержаний в умовах стандартного виробництва і не потребує додаткового обладнання.

Джерела інформації:

1. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз / Е.Ф. Кира. - СПб.: ООО "НЕВА-ЛЮКС", 2001. - 363 с.

2. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. / Под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. - Х.: "РИРЕГ", 1996. Т. 1. - 1996. - 786 с.

3. Кира Е.Ф. Комбинированная терапия инфекционных заболеваний женских половых органов // Кира Е.Ф. // Гинекология. - 2010. - 12 (1): с - 26.

4. Уланова В.А. Экспериментальное обоснование целесообразности создания нового лекарственного препарата на основе экстракта шишек хмеля для коррекции вагинитов: Автореферат дис... канд. фарм. наук: 14.03.05. - 2009.

5. Компендиум 2011 - Лекарственные препараты / под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2011. - С. 288.

6. Молчанов О.Л., Тимошкова Ю.Л., Абашин В.Г. О роли модуляции кислотности влагалищной жидкости в терапии бактериального вагиноза // Гинекология. - 2010. - № 12(1):33-6.

5 7. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / авт.-уклад.: І.М. Перцев, Д.І. Дмитрієвський, В.Д. Рибачук та ін.; за ред. І.М. Перцева. - Х.: Золоті сторінки, 2010 - 600 с.

8. Киршенблат Я.Д. Практикум по эндокринологии. - М., 1969. - С. 55-57.

10

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Засіб для лікування інфекційно-запальних захворювань в гінекології у формі гелю з вмістом молочної кислоти, гелевої основи та води очищеної, який **відрізняється** тим, що додатково містить рідкий екстракт суплідь хмелю, олію насіння розторопші плямистої при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

15

молочна кислота	0,1-0,2
рідкий екстракт суплідь хмелю (1:2)	2,0-6,0
олія насіння розторопші плямистої	0,5-1,0
гідроксіетилцелюлоза	1,5-2,0
пропіленгліколь	4,0-5,0
ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія	1,0-2,0
олія лаванди	0,05-0,1
Трилон Б	0,05-0,1
Еуксил РЕ 9010	0,5-1,0
вода очищена	до 100.

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601