(19) LIETUVOS RESPUBLIKA
VALSTYBINIS PATENTŲ BIURAS
V P B

(10) **LT 5570 B**

(12) PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **5570**

(21) Paraiškos numeris: **2008 067**

(22) Paraiškos padavimo data: **2008 09 03**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2009 02 25**

(45) Patento paskelbimo data: **2009 05 25**

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/RU2007/000025**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2007 01 24**

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2008 09 03**

(30) Prioritetas: **20060107864, 2003 03 13, RU**

(72) Išradėjas:

Lev Davidovich RASNETSOV, RU
Iakov Yudelevitch SHVARTSMAN, RU
Irina Konstantinovna LYALINA, RU

(73) Patento savininkas:

Lev Davidovich RASNETSOV, ul. Gruzinskaya 15-39, 603000 Nizhny Novgorod, RU

(74) Patentinis patikėtinis/atstovas:

Reda ŽABOLIENĖ, Advokatės Redos Žabolienės kontora METIDA, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT

(51) Int. Cl. (2006): **A61K 9/02**
A61K 33/18
A61P 15/00

(54) Pavadinimas:

Antimikrobinis agentas

(57) Referatas:

Išradimas susijęs su chemijos ir farmacijos pramone, o būtent su žvakutės formos jodo turinčio antimikrobinio agento sukūrimu ir gali būti panaudotas klinikinėje praktikoje, gydant moterų lytinių organų uždegimines ligas. Žvakutės formos antimikrobinio poveikio agentas, apimantis aktyvią medžiagą jodą ir užpildą, besiskiriantis tuo, kad aktyvi medžiaga yra jodo-DMSO (dimetilsulfoksidas) derinio formoje santykiu 1:(1-10), ir kaip užpildą jis turi riebaluose tirpų pagrindą, kur minėto jodo žvakutėje yra nuo 10 iki 20 mg. Žvakutės pasižymi plačiu antimikrobinio poveikio spektru.

LT 5570 B

Technikos sritis

Šis išradimas susijęs su chemijos ir farmacijos pramone, konkrečiai su žvakučių formos jodo turinčio antimikrobinio agento sukūrimu, skirtu panaudoti klinikinėje praktikoje moterų lyties organų srities uždegiminių ligų gydymui.

Technikos lygis

Ne tik šiuolaikinės ginekologijos, bet ir medicinos aplamai aktuali problema yra mikroorganizmų patogeninių štamų pasipriešinimo antibiotikams jėga. Patogeninės mikrofloros adaptyvios galimybės sukėlė spartų atsparumo ne tik antibiotikams, bet taip pat sulfanilamidams, nitrofuranams ir kt. augimą. Minėta atsparumo jėga praktiškai nesivysto tik bakterinėms priemonėms, kadangi daugelio iš jų poveikis yra pagrįstas baltymų struktūrų lize ir gyvybiškai svarbių bakterijų ląstelių elementų destrukcija. Bet būtent ši savybė savybė riboja jų potencialų taikymą klinikinėje praktikoje. Kaip taisyklė, antiseptikai taip pat yra toksiški šeimininkui, be to, jie neprasiskverbia prie infekcijos lokalizacijos židinio.

Daugelis urogenitalinių infekcijų priežastinių agentų savo gyvenimo cikle turi „ramybės" stadiją; atsiradus nepalankioms sąlygoms, jie prasiskverbia pro šeimininko ląsteles, tampa nepasiekiami daugeliui antibiotikų ir pan., sukeldami ligos lėtines formas ir mikrobų gajumą.

Vaisto įvedimo būdas „nurodant adresą" leidžia ne tik padidinti gydymo veiksmingumą, bet taip pat išvengti daugelio nepageidaujamų preparato naudojimo pasekmių.

Yra žinoma, kad urogenitalinė sistema daugeliui vaistų nėra lengvai pasiekiama; tam, kad būtų gautos pageidaujamos preparatų koncentracijos uždegimo židinyje, dozės dažnai yra padidinamos.

Jodas yra žinomas antiseptikas. Jodas plačiai naudojamas medicinos praktikoje, gydant uždegimines arba kitas odos ir gleivinės ligas, tačiau jodo panaudojimą medicininių preparatų gamyboje riboja jo tirpumas. Išoriniam naudojimui paprastai naudoja 5-10% jodo tirpalą. Ginekologinių susirgimų gydymui pakanka 20 mg vienai žvakutei.

Žinomas vaistas „Betadin“ – makšties žvakutės. Aktyvioji medžiaga jodas yra komplekso su polivinilpirolidonu (povidonas) formos. 1 žvakutėje yra 200 mg jodpovidono ir 2,8 g makrogolio. Aktyvaus jodo koncentracija 0,1-1%. (Rusijos medicinos preparatų registras, RLS, 2003, p. 236).

Preparatas yra antiseptikas su plataus spektro poveikiu bakterijų, virusų, grybelių ir pirmuonių atžvilgiu.

Naudojimo indikacijos:

Moterų lytinių organų infekcinės-uždegiminės ligos, sukeltos jautrių jodui mikroorganizmų:

- ūmus ir lėtinis vaginitas;
- mišrios infekcijos (Gardnerella vaginalis, grybelių, trichomonų sukeltos infekcijos).

Preparatą galima vartoti kaip profilaktinę priemonę prieš makšties chirurgines operacijas arba diagnostines procedūras.

Ūmių vaginitų atveju skiriama 1 makšties žvakutė 2 kartus per parą 7 dienas. Poaštrių ir lėtinių vaginitų atveju skiriama 1 žvakutė per parą 14 dienų. Esant būtinybei, gydymo kursą galima pratęsti.

Taip pat žinomas preparatas „Jodoksinas“ – makšties žvakutės. 1 žvakutėje yra 0,2 g jodpovidono ir iki 3 g pagrindo (polietilenoksido-1500 ir polietilenoksido-400) (RLS, 2003, p. 489).

Žinomi preparatai turi šalutinius poveikius – taikymo vietoje sukelia niežėjimą, giperemiją ir alergines reakcijas. Be to, gleivinėms nerekomenduojama naudoti polietilenoksidus.

Atsisakymas nuo gydymo dažnai yra grindžiamas jodo turinčių preparatų netolerancija.

Išradimo esmė

Šio išradimo uždavinys yra antimikrobinio poveikio priemonių, skirtų ginekologinių susirgimų gydymui, arsenalo išplėtimas.

Išradimo techninis rezultatas glūdi tame, kad pareiškiama priemonė nedaro šalutinio poveikio ją naudojant (niežėjimas, giperemija ir alerginės reakcijos), sumažinant žvakutėje aktyvaus jodo kiekį. Užtepant jos ant audinio, aktyvus kompleksas, apimantis jodo-DMSO (dimetilsulfoksidas), prasiskverbia į audinių

gilumą, selektyviai veikdamas mikroorganizmus ir tuo pačiu didindamas ginekologinių susirgimų gydymo efektyvumą. Be to, išsaugant efektyvumą, sutrumpėja gydymo laikas.

Iškeltas uždavinys sprendžiamas sekančiu būdu: pasiūlyta žvakutės formos antimikrobinio poveikio priemonė, apimanti aktyvią medžiagą jodą ir užpildą, besiskirianti tuo, kad aktyvioji medžiaga pagaminta jodo-DMSO (dimetilsulfoksido) komplekso formos santykiu 1:(1-10) ir joje esantis užpildas yra riebaluose tirpstančio pagrindas ir jodo žvakutėje yra nuo 10 iki 20 mg.

1 g svorio žvakutėje jodo kiekis gali būti 10 mg.

2 g svorio žvakutėje jodo kiekis gali būti 10 mg.

2 g svorio žvakutėje jodo kiekis gali būti 2 mg.

Riebaluose tirpstantis pagrindas gali būti kakavos sviestas arba kietieji riebalai arba Vitepsolis.

Pateikta priemonė yra pavadinta „Vagitrit".

Dimetilsulfoksidas yra susijęs su farmakoterapine grupe – dermatotropiniais agentais. Farmakologinis poveikis – priešuždegiminis. Duoda vietinį anesteziologinį, vietinį priešuždegiminį, antimikrobinį (antiseptinį) ir fibrinolitinį poveikį, greitai ir gerai prasiskverbia pro biologines membranas, tame tarpe pro odą, gleivines, padidina jų pralaidumą kitoms vaistinėms priemonėms. Pakeičia jautrumą atspariai antibiotikams mikroflorai.

Jodas lengvai tirpsta DMSO kambario temperatūroje. Jodo tirpalas DMSO gali būti įvestas į kompozicijas tiek su riebaluose tirpstančiais pagrindais, tiek su vandenyje tirpstančiais pagrindais. Užtepant jodo DMSO tirpalą ant audinių, užtikrinamas jodo prasiskverbimas pro biologines membranas, tame tarpe pro gleivines, pastarųjų nepažeidžiant. Be to, DMSO duoda vietinį anestezinį, vietinį priešuždegiminį, antimikrobinį poveikį.

Gydomoji priemonė „Vagitrit" yra gaunama sekančiu būdu.

Jodas santykiu 1:1 sumaišomas su DMSO kambario temperatūroje iki pilno ištirpinimo. Vitepsolis H-15 (ND 42-9583-98) ir/arba Vitepsolis W-35 (ND 42-9584-98) arba kakavos sviestas arba bet kurie kietieji riebalai, skirti žvakutės pagrindui, yra ištirpinami 40-60°C temperatūroje. Pagrindas atvėsinamas iki 35-36°C temperatūros ir supilamas jodo DMSO tirpalas taip, kad jodo kiekis mišinyje neviršytų 1%. Žvakučių masę išpilsto į forminę gardelius turinčią pakuotę 1 arba

2 cm^3 tūrio 35°C temperatūroje. Hermetiškai užlydoma. Atvėsinama 5-8°C temperatūroje. Gaunamos 1 arba 2 g žvakutės, masės nuokrypis ±5%.

Išorinis žvakutės vaizdas: rudos spalvos, kieta, trapi lūžimui, specifinio jodo kvapo, torpedos tipo formos.

Didesnis DMSO kiekis nereikalingas, nes didelės koncentracijos DSMO yra toksiškas, skleidžia iš burnos česnako kvapą ir t.t.

Bandymo metu (praskiedimas 1:10) preparatas pasižymi antimikrobiniu poveikiu. Bandymai vykdomi, remiantis GF XI leidimu, 2 leid. „Vaistų mikrobiologinės kontrolės būdai" ir Izmenenija Nr. 3, 2003-06-19.

Mikrobiologinio grynumo bandymo metu (praskiedimas 1:10) preparatas pasižymi antimikrobiniu poveikiu Candida albicans, Bac cereus ir Asp. niger atžvilgiu.

Trumpas lentelių aprašymas

Lentelė 1 iliustruoja vaisto „Vagitrit-10 mg", 1,0 g svorio antimikrobinį poveikį.

Lentelė 2 iliustruoja vaisto „Vagitrit-10 mg", 2,0 g svorio antimikrobinį poveikį.

Lentelė 3 iliustruoja „Vagitrit" sukeliamo antimikrobinio poveikio kiekybinį įvertinimą, palyginus su kitais antimikrobiniais preparatais ir jodo turinčiais analogiškais preparatais.

Geriausi išradimo įgyvendinimo pavyzdžiai

1 pavyzdys. Vaisto „Vagitrit-10 mg" 1,0 g svorio antimikrobinio poveikio įvertinimas.

Kaip akivaizdu iš lentelės 1, makšties žvakučių preparatas Vagitrit-10 mg 1,0 g svorio pasižymi antimikrobiniu poveikiu Bacillus cereus, Candida albicans atžvilgiu, praskiedus 1:50, o Aspergilus niger atžvilgiu – 1:20. Antimikrobinis poveikis duotų testuojamų mikroorganizmų atžvilgiu yra pašalinamas, praskiedžiant preparatą santykiu 1:100.

2 pavyzdys. Vaisto „Vagitrit-10 mg", 2,0 g svorio antimikrobinio poveikio įvertinimas.

Kaip akivaizdu iš 2 lentelės, preparato Vagitrit-10 mg makšties žvakutės 2,0 g svorio pasižymi antimikrobiniu poveikiu Bacillus cereus, Candida albicans ir Aspergillus niger atžvilgiu, praskiestos 1:20. Antimikrobinis poveikis pateiktų testuojamų mikroorganizmų atžvilgiu pašalinamas, praskiedžiant preparatą santykiu 1:50.

3 pavyzdys. Preparato „Vaginit" antimikrobinio poveikio kiekybinis įvertinimas, palyginus su kitais antimikrobiniais preparatais ir jodo turinčiais preparatais-analogais.

Pradiniai tirpalai ištyrimui buvo paruošti, praskiedžiant paliginamuosius preparatus DMSO tirpalu. Gauti tirpalai buvo išpilstyti į 6 tiriamuosius mėgintuvėlius po 2 ml į kiekvieną. Iš kiekvieno mėgintuvėlio buvo atliekama eilė dešimtkartinių praskiedimų steriliame fiziologiniame tirpale iki preparato koncentracijos nuo 10000 iki 0,001 mkg/ml (0,2 ml pirminės koncentracijos tirpalas buvo praskiestas 1,8 ml fiziologinio tirpalo). Kontroliniu buvo fiziologinis tirpalas, nepridedant į jį preparatų. Antimikrobinio poveikio ištyrimui ant šešių bandomųjų mikroorganizmų štamų buvo užpilta 6 eilės po 8 mėgintuvėlius su sekančiomis kiekvieno preparato koncentracijomis (mkg/ml): 1000-100-10-1-0,1-0,01-K_1-K_2. Kiekviena preparatų praskiedimas buvo tiriamas tris kartus pakartojant.

Tyrimui buvo panaudoti muziejiniai mikroorganizmų štamai, užimantys skirtingą sisteminę padėtį: gramteigiami kokai – Stafilococcus aureus-209 P; gramneigiamos lazdelės – Escherichia coli-88; sporinės lazdelės – Clostridium dificille-4938 ir grybeliai – Candida albicans-674, o taip pat lauko štamai – Pseudomonas aeruginosa ir Salmonella typhi suis.

Kaip matosi iš 3 lentelės, minimali slopinanti „Vagitrit" koncentracija visiems tiriamiesiems mikroorganizmų štamams yra 0,2-2,0 mkg/ml, t.y. palyginama su žinomų antibiotikų poveikiu. Tačiau, skirtingai negu benzilpenicilinas, eritromicinas, oleandomicinas, streptomicinas, tetraciklinas ir levomicetinas, „Vagitrit" pasižymi žymiai platesniu poveikio spektru, kadangi sugeba nuslopinti ir grybelių (C. albicans) gyvybingumą.

Taigi, naujas preparatas . pasižymi išreikštu antimikrobiniu poveikiu koncentracijose, palyginamose su antibiotikų veiksmingomis dozėmis. Jis pasižymi platesniu poveikio spektru, palyginus su daugeliu medicinos praktikoje naudojamų antibiotikų.

Klinikiniai tyrimai buvo atliekami su savanoriais UAB „šeimos gydytojo klinika“, Nižnij Novgorode.

Išradimas iliustruojamas sekančiais pavyzdžiais.

4 pavyzdys. Ligonė M. N – diagnozė: paaštrėjusios stadijos dvipusis salpineofaritas, ureaplazmozė, adhezinė liga, gerai išreikštas skausmo sindromas.

„Vagitrit“ buvo naudojamas kompleksinėje terapijoje (cikloferonas, elektroforezė, lidazės, miksomaksas) makšties sanacijai, 5 žvakutes per naktį. Gydymas parodė, kad žvakutės toleruojamos gerai, žvakutės suderinamos kompleksinėje terapijoje. Rezultatas – tepinėlis buvo II švarumo laipsnio, išsaugant normalią florą.

5 pavyzdys. Ligonė R. I. – diagnozė: nespecifinis kolpitas. Gydyta tik „Vigitrit“ žvakutėmis (5 žvakutės į makštį per naktį). Toleruojamos gerai.

Tepinėlis iki gydymo: de-20-30 p/d, daug gleivių, daug sąlyginai patogeninės gr+-kokoninės floros. Tepinėlis po gydymo: de-6-8 p/d, gr+ lazdelių vienetai, išsaugant normalią florą.

6 pavyzdys. Ligonė V. O. – diagnozė: nespecifinis kolpitas, gimdos kaklelio erozija.

Atlikta makšties sanacija prieš gimdos kaklelio RST vien tik su „Vigitrit“, 5 žvakutės per naktį. Toleruojamos gerai.

Prieš gydymą tepinėlio švarumo laipsnis – 3-4, po gydymo – 2.

7 pavyzdys. Ligonė R. E. – diagnozė: salpineofaritas, ureaplazma, chlamidiozė, mažojo dubens sąaugos būdas, bakterinė vaginozė.

„Vagitrit“ buvo naudojamas kompleksinėje terapijoje (neoviras, viloprafenas, mikomaksas, laktofiltrumas, vobenzimas) makšties sanacijai, 5 žvakuts per naktį. Toleruojamos gerai. Rezultate buvo eliminuoti garderelos, mikoplazmos, ureaplazmos. Tepinėlio švarumo laipsnis – 2.

8 pavyzdys: Ligonė Š. H. – diagnozė: 6 savaičių neštumas, nespecifinis kolpitas.

Buvo atlikta makšties sanacija „Vagitritu“ (5 žvakutės per naktį). Tepinėlis iki gydymo: de-30-40 p/d, daug gleivių, daug gr+ lazdelių. Po gydymo: de-4-6.p/d, nedaug gleivių, vienetai gr+ lazdelių.

Klinikinių tyrimų rezultatai parodė, kad žvakutės pasižymi plačiu antimikrobinio poveikio spektru ir gali būti naudojamos makšties sanacijai, gydant nespecifinį kolpitą, bakterinė vaginozę, ureaplazmozę ir t.t.

Be to, žvakutės gali būti naudojamos kompleksiškai gydant chlamidiozę, virusinę infekciją, priešoperaciniame etape gimdos kaklelio erozijos gydymui, be to, žvakutės nesukelia šalutinio poveikio.

1 lentelė

Vaistinio preparato „Vagitrit-10 mg" 1,0 g svorio antimikrobinis poveikis

Preparato praskiedimai	St. aureus ATSS 6538-P	E. coli ATSS 25922	Ps. aeruginosa GISK 453	Bac. cereus ATSS 10702	C.albicans ATSS 885-653	Asp. niger ATSS F-1119
1:10	+	+	+	-	-	-
1:20	+	+	+	-	-	-
1:50	+	+	+	-	-	±
1:100	+	+	+	±	±	+
1:200	+	+	+	+	+	+
1:500	+	+	+	+	+	+
Kultūros kontrolė	+	+	+	+	+	+

Pažymėjimai: „+" – tiriamojo mikroorganizmo augimas panašus į kontrolinio

„±" – silpnas arba sulėtintas augimas

„-„ – nėra augimo

2 lentelė

Vaistinio preparato „Vagitrit-10 mg“ 2,0 g svorio antimikrobinis veikimas

Preparato praskiedimai	St. aureus ATSS 6538-P	E. coli ATSS 25922	Ps. aeruginosa GISK 453	Bac. cereus ATSS 10702	C.albicans ATSS 885-653	Asp. niger ATSS F-1119
1:10	+	+	+	-	-	-
1:20	+	+	+	-	-	-
1:50	+	+	+	±	±	±
1:100	+	+	+	+	+	+
1:200	+	+	+	+	+	+
1:500	+	+	+	+	+	+
Kultūros kontrolė	+	+	+	+	+	+

Pažymėjimai: „+“ – tiriamojo mikroorganizmo augimas panašus į kontrolinio

„±“ – silpnas arba sulėtintas augimas

„-„ – nėra augimo

3 lentelė

Preparato „Vagitrit" antimikrobinio poveikio kiekybinis įvertinimas, palyginus su kitais antimikrobiniais preparatais ir jodo turinčiais preparatais-analogais.

Preparatas	Tiriamasis mikrobas					
	E. coli	Ps. aeruginosa	St. aureus	Cl. dificille	C. albicans	S. typhi suis
Vagitritas	2,0	2,0	0,2	0,2	2,0	2,0
Betadinas	2,0	3,0	0,4	0,1	1,8	2,0
Jodoksidas	3,0	3,0	0,3	0,3	1,6	2,0
Benzil-penicilinas	15,0-60,0*	stabilus	0,003-60,0	0,018-6,0	stabilus	1,2-12,0
Eritromicinas	10,0-100,0*	stabilus	0,1-100,0*	0,1-5,0	stabilus	43,0
Oleandomocinas	stabilus	stabilus	0,3-100,0*	1,0-20,0	stabilus	stabilus
Streptomicinas	0,5-100,0	0,5-200,0*	0,5-200,0	1,0-200,0	stabilus	0,004-20,0
Tetraciklinas	05,-100.0*	3,0-100,0*	0,1-100,0*	0,1-100,0	stabilus	1,0-2,5
Levomicetinas	0,5-200,0*	10,0-200,0*	0,5-100,0*	1,0-50,0	stabilus	0,8-5,0

* - ir daugiau; antrasis antibiotikų minimalių slopinančių koncentracijų intervalas pateikiamas ligų sukėlėjų stabiliems štamams.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Antimikrobinio poveikio agentas, pagamintas žvakutės formos, apimantis aktyvią medžiagą jodą ir užpildą, besiskiriantis tuo, kad aktyvioji medžiaga yra jodas-DMSO (dimetilsulfoksidas) komplekso formos santykiu 1:(1-10) ir kaip užpildą jis turi riebaluose tirpstantį pagrindą, kur minėto jodo žvakutėje yra nuo 10 iki 20 mg.

2. Agentas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad 1 g žvakutėje jodo kiekis sudaro 10 mg.

3. Agentas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad 2 g žvakutėje jodo kiekis sudaro 10 mg.

4. Agentas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad 2 g žvakutėje jodo kiekis sudaro 20 mg.

5. Agentas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad jodo ir DMSO santykis komplekse yra 1:1.

6. Agentas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad riebaluose tirpstančiu pagrindu gali būti kakavos sviestas arba kietieji riebalai, arba vitepsolis.