



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

A61K 9/06 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/7004 (2006.01)
A61K 33/14 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61P 15/02 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012113101/15, 15.10.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
15.10.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 19.10.2009 KR 10-2009-0099333;
 07.10.2010 KR 10-2010-0097774

(43) Дата публикации заявки: 27.11.2013 Бюл. № 33

(45) Опубликовано: 20.12.2014 Бюл. № 35

(56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: RU 2007143977 A, 10.06.2009. RU
 2234325 C1, 20.08.2004. KR 10-2001-0029068
 A, 06.04.2001. WO 2006114061 A1, 02.11.2006.
 Энциклопедический словарь медицинских
 терминов, под редакцией академика РАМН
 В.И. Покровского, издание 2-е, Москва
 "Медицина", 2001, стр.648

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 21.05.2012(86) Заявка РСТ:
KR 2010/007068 (15.10.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/049327 (28.04.2011)

Адрес для переписки:
 190000, Санкт-Петербург, ВОХ 1125, ООО
 "ПАТЕНТИКА", М.И.Ниловой

(72) Автор(ы):

ЧОЙ Вон Сог (KR),
КВОН Донг-Ёл (KR)

(73) Патентообладатель(и):

ЧОЙ Вон Сог (KR)

(54) КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ НА КОЖЕ, СОДЕРЖАЩАЯ СОЛЬ И
 САХАР В КАЧЕСТВЕ АКТИВНЫХ ИНГРЕДИЕНТОВ, ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ
 ВАГИНОЗА, И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической промышленности и представляет собой композицию для местного применения, содержащую в качестве активного ингредиента комбинацию природной соли или чистого хлорида натрия и глюкозы, смешанных в соотношении 1:

1-30 (масс./масс.), в количестве, эффективном для лечения бактериального вагиноза, вызванного *Cardnerella vaginalis*, совместно с фармацевтически приемлемым носителем. Изобретение обеспечивает более высокую фармакологическую активность. 3 н. и 1 з.п. ф-лы, 4 пр., 5 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 9/06 (2006.01)*A61K 9/08* (2006.01)*A61K 31/7004* (2006.01)*A61K 33/14* (2006.01)*A61K 47/02* (2006.01)*A61P 15/02* (2006.01)*A61P 13/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2012113101/15, 15.10.2010**(24) Effective date for property rights:
15.10.2010

Priority:

(30) Convention priority:

19.10.2009 KR 10-2009-0099333;**07.10.2010 KR 10-2010-0097774**(43) Application published: **27.11.2013** Bull. № **33**(45) Date of publication: **20.12.2014** Bull. № **35**(85) Commencement of national phase: **21.05.2012**

(86) PCT application:

KR 2010/007068 (15.10.2010)

(87) PCT publication:

WO 2011/049327 (28.04.2011)

Mail address:

**190000, Sankt-Peterburg, VOKh 1125, OOO
"PATENTIKA", M.I.Nilovoj**

(72) Inventor(s):

ChOJ Von Sog (KR),**KVON Dong-El (KR)**

(73) Proprietor(s):

ChOJ Von Sog (KR)(54) **TOPICAL DERMAL COMPOSITION CONTAINING SALT AND SUGAR AS ACTIVE INGREDIENTS FOR PREVENTING AND TREATING VAGINOSIS, AND USING IT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to pharmaceutical industry and represents a topical composition containing a combination of natural salt or pure sodium chloride and glucose mixed in ratio 1:1-30 (wt/wt) as an active ingredient in an amount effective for treating bacterial

vaginosis caused by *Cardnerella vaginalis* together with a pharmaceutically acceptable carrier.

EFFECT: invention provides the higher pharmacological activity.

4 cl, 4 ex, 5 tbl

Область техники

[1] Настоящее изобретение относится к композиции для наружного применения на коже, содержащей соль и сахар в качестве активных ингредиентов, для предотвращения и лечения вагиноза и к применению данной композиции.

5 [2]

Уровень техники

[3] Вагиноз представляет собой состояние, которое развивается во влагалище, особенно во время беременности, и вызывает появление вагинальных выделений, воспаление и раздражение, а также зуд в области вульвы и влагалища. Три наиболее распространенных вагинальных инфекции и заболевания также являются наиболее частыми причинами вагиноза. Указанные три распространенных вагинальных инфекций включают бактериальный вагиноз, вагинальную дрожжевую инфекцию и трихомониаз.

[4] Влагалище человека является средой обитания различных микроорганизмов, дрожжей и бактерий; например, в 1 мл вагинальных выделений содержится

15 приблизительно более 10^4 единиц бактерий рода *Lactobacillus*, таких как *Lactobacillus crispatus* и *Lactobacillus jensenii*, жизнедеятельность которых приводит к созданию слабокислой среды со значением pH 4,5-5,1 для защиты влагалища от микробной инфекции. Влагалище является органом, высоко чувствительным к различным изменениям, и его состояние может оказывать сильное влияние на здоровье женщин и их новорожденных детей. Сообщалось, что в полости влагалища присутствует множество важных патогенных микроорганизмов, таких как *Neisseria gonorrhea*, *Ureaplasma species*, *Mycoplasma genitalium*, *Streptococcus species*, *Escherichia coli*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* и другие.

25 [5] В частности, бактериальный вагиноз (БВ), являющийся наиболее распространенной и опасной формой вагиноза, характеризуется появлением у женщин, страдающих БВ, вагинальных выделений с неприятным запахом или местного раздражения, и связан с рядом более серьезных неблагоприятных последствий, включая преждевременные роды, воспалительные заболевания тазовых органов и повышение риска ВИЧ-инфицирования. У женщин, страдающих бактериальным вагинозом, вагинальная микрофлора характеризуется недостатком многих видов *Lactobacillus* (кроме *L. iners*) и появлением ряда анаэробных и факультативных бактерий.

30 Окрашивание по Граму образцов вагинальной жидкости женщин, страдающих БВ, показывает недостаток грамположительных палочек и их замещение грамотрицательными и грамвариабельными кокками и палочками. Посев образцов вагинальной жидкости от субъектов с БВ обычно выявляет *Gardnerella vaginalis* и смесь других бактерий, которые могут включать виды *Peptostreptococcus*, *Mobiluncus*, *Bacterioides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Mobiluncus* и *Mycoplasma* (Sujatha Srinivasan and David N. Fedricks, Review Article, The Human Vaginal Bacterial Biota and Bacterial Vaginosis, Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases, Vol., 2008, Article ID 750479, p.1-3).

40 [6] Исследования по разработке эффективных средств для лечения вагиноза, например антибиотиков широкого спектра для перорального введения, таких как метронидазол, проводятся по настоящее время. Однако данная терапия характеризуется большим количеством недостатков, таких как непереносимость антибиотиков, системная токсичность в случае длительного применения и возможное нарушение нормальной бактериальной флоры влагалища, что приводит к вторичным осложнениям, таким как снижение численности бактерий рода *Lactobacillus* и повышению pH вагинальной среды, а также к росту численности анаэробных микроорганизмов и др.

[7] Таким образом, существует потребность в разработке новой терапевтической

композиции для лечения вагиноза, характеризующейся долговременной терапевтической активностью и безопасностью.

[8]

[9] Однако ни в одном из упомянутых выше источников, включенных в настоящую заявку посредством ссылки, не сообщалось и не приводилось сведений о терапевтическом действии комбинации соли и сахара при лечении вагиноза. [10]

[11] Для того чтобы исследовать ингибирующее действие комбинации соли и сахара на развитие вагиноза, авторы настоящего изобретения провели антибактериальный тест, в частности, с использованием *Gardnerella vaginalis* - основного возбудителя вагиноза - и дополнили настоящее изобретение данными, подтверждающими, что данная комбинация в ходе теста продемонстрировала высокую антибактериальную активность.

[12] Эти и другие объекты настоящего изобретения станут очевидны из подробного описания настоящего изобретения, которое представлено далее в данной заявке.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Техническая задача

[14] Таким образом, задачей настоящего изобретения является обеспечение композиции для наружного применения на коже, содержащей комбинацию соли и сахара в качестве активного ингредиента в количестве, эффективном для лечения или предотвращения вагиноза, совместно с фармацевтически приемлемым носителем. [15]

[16] Другой задачей настоящего изобретения является обеспечение применения комбинация соли и сахара для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения и предотвращения вагиноза у млекопитающих.

[17] Еще одной задачей настоящего изобретения является обеспечение способ лечения или предотвращения вагиноза у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества комбинации соли и сахара совместно с фармацевтически приемлемым носителем.

[18]

[19]

[20]

Описание изобретения

[21] Соответственно, согласно одному из вариантов реализации в настоящем изобретении предложена композиция для наружного применения на коже, содержащая комбинацию соли и сахара в качестве активного ингредиента в количестве, эффективном для лечения или предотвращения вагиноза, совместно с фармацевтически приемлемым носителем.

[22]

[23] Кроме того, согласно настоящему изобретению предложено применение комбинации соли и сахара для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения или предотвращения вагиноза у млекопитающих.

[24] Кроме того, согласно настоящему изобретению предложен способ лечения или предотвращения вагиноза у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества комбинации соли и сахара совместно с фармацевтически приемлемым носителем.

[25]

[26] Термин «соль», используемый в данной заявке, включает природную соль или подвергнутую обработке соль происхождения из Кореи и других стран, предпочтительно чистую соль или расплавленную соль, более предпочтительно

расплавленную соль, приготовленную путем нагревания природной соли при температуре от 200°C до 2000°C, предпочтительно от 800°C до 1200°C, в течение промежутка времени от 2 часов до 7 дней, предпочтительно от 12 часов до 48 часов.

5 [27] Термин «сахар», используемый в данной заявке, включает соединение относящееся к сахаридам, предпочтительно к моносахаридам, таким как глюкоза, фруктоза, манноза, галактоза и др., или к дисахаридам, таким как лактоза, мальтоза, сахароза и др., более предпочтительно глюкоза, более предпочтительно кристаллическая глюкоза.

10 [28] Термин «комбинация соли и сахара», используемый в данной заявке, включает комбинацию соли и сахара в соотношении 1:1-30 (масс./масс.), предпочтительно 1:1-10 (масс./масс.), более предпочтительно 1:1-5 (масс./масс.), наиболее предпочтительно 1:1-3 (масс./масс.).

15 [29] Термин "вагиноз", используемый в данном документе, включает вагиноз, выбранный из бактериального вагиноза; вагиноза, возбудителем которого являются грибки, и вагиноза, возбудителем которого являются простейшие рода *Trichomonas*; предпочтительно бактериальный вагиноз, более предпочтительно бактериальный вагиноз, возбудителем которого является *Gardnerella vaginalis*.

20 [30] Композиция согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать другие антибиотики, красители, вкусоароматические добавки и др. вещества в количестве, составляющем приблизительно 0,1-20% по массе от общей массы вышеуказанной композиции.

[31]

[32] Далее в данной заявке представлено подробное описание настоящего изобретения.

25 [33]

[34] Композиция согласно настоящему изобретению, содержащая комбинацию соли и сахара, может быть получена согласно следующим процедурам, подробно описанным далее.

[35]

30 [36] Например, очищающая комбинация согласно настоящему изобретению может быть получена следующим образом: природную соль или подвергнутую обработке соль происхождения из Кореи или других стран расплавляют путем нагревания до температуры от 200°C до 2000°C, предпочтительно от 800°C до 200°C, в течение промежутка времени от 2 часов до 7 дней, предпочтительно от 12 часов до 48 часов с
35 получением расплавленной соли на 1 -м этапе. Указанную расплавленную соль смешивают с сахаристым веществом, предпочтительно моносахаридами, такими как глюкоза, фруктоза, манноза, галактоза и др., или к дисахаридами, такими как лактоза, мальтоза, сахароза и др., более предпочтительно с глюкозой, более предпочтительно кристаллической глюкозой в соотношении 1:1-30 (масс./масс.), предпочтительно 1:1-10
40 (масс./масс.), более предпочтительно 1:1-5 (масс./масс.), наиболее предпочтительно 1:1-3 (масс./масс.) с получением комбинации согласно изобретению. Указанную комбинацию растворяют в подходящем количестве дистиллированной воды, буферного раствора или изотонического раствора; при необходимости добавляют подходящие количества других добавок, таких как другие антибиотики, красители,
45 вкусоароматические добавки и др. с получением очищающей композиции согласно изобретению.

[37] Таким образом, в другом варианте реализации настоящего изобретения, настоящее изобретение относится к способу получения очищающей композиции,

который включает следующий этап: расплавление природной соли или подвергнутой обработке соли, происхождением из Кореи и из других стран, путем нагревания до температуры от 200°C до 2000°C, предпочтительно от 800°C до 1200°C, в течение промежутка времени от 2 часов до 7 дней, предпочтительно от 12 часов до 48 часов с
 5 получением расплавленной соли на 1-м этапе; смешивание полученной расплавленной соли с сахаристым веществом, предпочтительно моносахаридами, такими как глюкоза, фруктоза, манноза, галактоза и др., или дисахаридами, такими как лактоза, мальтоза, сахароза и др., более предпочтительно с глюкозой, более предпочтительно с кристаллической глюкозой в соотношении 1:1-30 (масс./масс.), предпочтительно 1:1-10
 10 (масс./масс.), более предпочтительно 1:1-5 (масс./масс.), наиболее предпочтительно 1:1-3 (масс./масс.); и растворение полученной комбинации в подходящем количестве дистиллированной воды, буферного раствора или изотонического раствора; при необходимости с подходящим количеством других добавок, таких как другие антибиотики, красители, вкусоароматические добавки и др. с получением очищающей
 15 композиции согласно изобретению.

[38]

[39] Было доказано, что композиция согласно настоящему изобретению, содержащая комбинацию соли и сахара, приготовленную описанным выше способом, обладает
 20 сильным антибактериальным действием, в частности, против *Gardnerella vaginalis*, основного возбудителя вагиноза, а также стимулирует выработку молочной кислоты, поддерживающей кислотность вагинальной среды, путем стимулирования пролиферации *Latobacillus acidophilus*.

[40]

[41] Таким образом, композицию для наружного применения на коже согласно
 25 настоящему изобретению, содержащую комбинацию соли и сахара, получают описанным выше способом для лечения или предотвращения вагиноза, совместно с фармацевтически приемлемым носителем.

[42]

[43] Кроме того, согласно настоящему изобретению предложено применение
 30 комбинации соли и сахара, полученной описанным выше способом, для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения или предотвращения вагиноза у млекопитающего.

[44] Кроме того, согласно настоящему изобретению предложен способ лечения или предотвращения вагиноза у млекопитающего, включающий введение указанному
 35 млекопитающему эффективного количества комбинации соли и сахара, полученной описанным выше способом, совместно с фармацевтически приемлемым носителем.

[45]

[46] Термин «предотвращать», используемый в данной заявке, означает подавление развития заболеваний у млекопитающих, которые склонны к данным заболеваниям,
 40 а термин «лечение», используемый в данной заявке, означает (а) подавление развития заболеваний или патологических процессов; (б) облегчение симптомов заболеваний или патологических процессов; или (в) устранение заболевания или патологического процесса.

[47]

[48] Композиция согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать традиционные носители, адъюванты или разбавители в соответствии со способом
 45 применения. Предпочтительно указанный носитель применяют в качестве подходящего вещества согласно способу применения и введения, но не ограничиваясь этим. Список

подходящих разбавителей представлен в Remington's Pharmaceutical Science (Mack Publishing co, Easton PA).

[49]

5 [50] В дальнейшем в данной заявке способы приготовления и вспомогательные вещества приведены исключительно для примера и никак не ограничивают настоящее изобретение.

[51]

10 [52] Композиция согласно настоящему изобретению может быть представлена в виде композиции для наружного применения на коже согласно настоящему изобретению, содержащей фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или разбавители, например, лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, ксилит, эритритол, мальтитол, крахмалы, гуммиарабик, альгинат, желатин, кальция фосфат, силикат кальция, целлюлозу, метилцеллюлозу, поливинилпирролидон, воду, метилгидроксibenзоат, пропилгидроксibenзоат, тальк, магния стеарат и минеральное масло. Лекарственные 15 формы могут дополнительно содержать наполнители, антиагглютинирующие агенты, смазывающие агенты, смачивающие агенты, вкусоароматические добавки, эмульгаторы, консерванты и др. Композиции согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены таким образом, чтобы обеспечить быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту любым общеизвестным 20 способом.

[53]

25 [54] Например, композиции согласно настоящему изобретению могут быть растворены в дистиллированной воде, буферном растворе с заданным значением pH, маслах, пропиленгликоле или других широко используемых растворителях. Примеры подходящих носителей включают физиологический раствор, полиэтиленгликоль, этиловый спирт, растительные масла, изопропилмиристат и др., но не ограничены ими. Для местного применения соединения согласно настоящему изобретению могут быть 30 приготовлены в форме мазей и кремов.

[55]

30 [56] Композиция для наружного применения на коже согласно настоящему изобретению может быть получена в любой форме, например, в форме препарата для местного применения, такого как очищающая жидкость, гель, желе, пена, крем, мазь, лосьон, бальзам, пластырь, паста, раствор для распыления, аэрозоль и им подобные, или в форме препарата для внутреннего введения, такого как вагинальные таблетки, 35 вагинальные капсулы, вагинальная пленка, вагинальная губка, тампон, подушечка и др., предпочтительно в форме композиции в составе вагинальной таблетки или композиции в составе очищающей жидкости.

[57] Таким образом, согласно настоящему изобретению предложена композиция в форме очищающей жидкости или вагинальной таблетки, содержащая комбинацию соли и сахара совместно с фармацевтически приемлемым носителем для лечения или 40 предотвращения вагиноза.

[58] Композиция согласно настоящему изобретению в виде лекарственных форм может быть применена в форме фармацевтически приемлемых солей, а также может быть применена в отдельности или в подходящем сочетании, а также в подходящей 45 комбинации с другими фармацевтически активными соединениями, такими как антибактериальные соединения или экстракты, полученные из растений или животных, или минералы, известные специалистам в данной области техники.

[59]

[60] Предпочтительная доза композиции согласно настоящему изобретению варьируется в зависимости от состояния и массы тела субъекта, тяжести заболевания, лекарственной формы, способа и периода введения и может быть выбрана специалистами в данной области. Однако для достижения желаемого действия обычно рекомендуют вводить комбинацию согласно настоящему изобретению в количестве от 0,001 до 1000 мг/кг, предпочтительно от 0,01 до 100 мг/кг по массе в день. Данную дозу можно вводить в один прием или разделять на несколько доз в день. Что касается композиции, комбинация согласно изобретению должна присутствовать в количестве от 0,01 до 99,99% по массе, предпочтительно от 0,1 до 99%, более предпочтительно от 1 до 20%, наиболее предпочтительно от 5 до 10% по массе от общей массы композиции.

[61] Композицию согласно настоящему изобретению можно вводить животному, такому как млекопитающее (крыса, мышь, домашние животные или человек) посредством разных путей введения. Предусмотрены все варианты введения, например введение может быть осуществлено наружно, местно, перорально, ректально или путем внутривенной, внутримышечной, подкожной, внутрикожной инъекции, инъекции в полость позвоночного канала, эпидуральной или интрацеребровентрикулярной инъекции, предпочтительно наружно или местно.

[62] Специалистам в данной области техники очевидно, что возможны различные модификации и вариации предложенных в композиций, применения и получения согласно настоящему изобретению без выхода за рамки настоящего изобретения.

Преимущества изобретения

[63] Композиция согласно настоящему изобретению, содержащая комбинацию соли и сахара, продемонстрировала сильное антибактериальное действие, в особенности против *Gardnerella vaginalis*, основного возбудителя вагиноза, а также стимулирующее действие в отношении выработки молочной кислоты, поддерживающей кислотность вагинальной среды, путем стимулирования пролиферации *Latobacillus acidophilus*. Соответственно, комбинация согласно настоящему изобретению может подходить для лечения или предотвращения вагиноза и может подходить для снижения уровня pH во влагалище у пациентов, страдающих повышенной щелочностью вагинальной среды.

[64]

[65]

Наилучшие варианты реализации изобретения

[66] Следующий Пример и Экспериментальные примеры предназначены для дополнительной иллюстрации настоящего изобретения без ограничения его объема.

[67]

Вариант реализации изобретения

[68] 1-1. Получение расплавленной соли

[69] 900 мг природной соли (Шэньян, Корея,) расплавляли в течение 24 часов при температуре 850-1000°C с использованием нагревателя (MS-E104, TOPS Co. Ltd.) с получением 400 мг расплавленной соли.

[70]

[71] 1-2. Получение чистой соли

[72] 400 мг чистой соли (NaCl, F.W. 58.44) приобретали в компании (SPPO-91701, компания Duksan,).

[73]

[74] 1-3. Получение глюкозы

[75] 800 мг глюкозы (кристаллическая глюкоза) приобретали в компании (Samyang genex Corp.,).

[76]

[77] 1-4. Получение комбинации (1)

[78] 400 мг расплавленной соли и 800 мг глюкозы, полученных вышеуказанным способом, тщательно смешивали вместе с получением 1200 мг комбинации согласно изобретению (в дальнейшем обозначенной как «SG1»).

[79]

[80] 1-5. Получение комбинации (2)

[81] 400 мг чистой соли и 800 мг глюкозы, полученных вышеуказанным способом, тщательно смешивали вместе с получением 1200 мг комбинации согласно изобретению (в дальнейшем обозначенной как «SG4»).

[82] Полученные комбинации хранили в холодильнике при -75°C и применяли при проведении следующих экспериментов, растворив в дистиллированной воде перед применением.

[83]

[84] Пример 2. Получение композиции согласно настоящему изобретению в виде вагинальной таблетки

[85]

[86] Комбинацию, полученную в Примере 1, содержащую 400 мг расплавленной соли и 800 мг глюкозы, смешивали с 2 мг стеарата магния для получения композиции согласно настоящему изобретению в виде вагинальной таблетки (в дальнейшем обозначенной как «SG2»), с использованием таблетировочной машины (KT2000, Kumsungkigong Co. Ltd.).

[87]

[88] Пример 3. Приготовление композиции согласно настоящему изобретению в виде очищающего вагинального раствора

[89]

[90] Композицию согласно настоящему изобретению в виде очищающего вагинального раствора, содержащую комбинацию, полученную в Примере 1, которая содержит 400 мг чистой соли и 800 мг глюкозы, получали путем смешивания со следующими ингредиентами, указанными в Таблице 1 (в дальнейшем обозначенную как «SG3») в течение 48 часов при перемешивании.

[91]

[92] Таблица 1

Раствор SG3 (100 мл)

Ингредиент		Количество
SG4		0,5 г
Молочная кислота		1 г
Адьювант	Молочная сыворотка	180 мг
	Этиловый спирт	1 г
	Консерванты (бензалкония гидрохлорид и ментол)	Следовое количество
Дистиллированная вода		Подходящее количество для доведения объема до 100 мл

[93] Сравнительный пример 1. Приготовление и реактивы

[94] 1-1. Штаммы, используемые при проведении экспериментов

[95] Для проведения следующего испытания два штамма (1) *Lactobacillus acidophilus* (KRIBB, номер в коллекции KCTC 1120) и (2) *Gadnerella vaginalis* (KRIBB, номер в коллекции KCTC 5096) получили из KCTC (Корейская коллекция типовых культур KRIBB (Корейского научно-исследовательского института биологических наук и биотехнологии)) и культивировали в жидкой среде (тиогликолевая среда DIFCO™) при 37°C или на твердой среде (чашка с кровяным агаром) при 37°C в соответствии с рouch-

методом культивирования анаэробных бактерий (GasPak™, EZ Pouch System).

[96]

[97] 1-2. Материалы

[98] Комбинацию согласно настоящему изобретению («SG1»), полученную в Примере 1, использовали в качестве тестируемого образца. Также при проведении эксперимента использовали молочную кислоту (Fluka, реактив осч, 85% - 90%, L-изомер в водном растворе).

[99]

[100]

[101] Экспериментальный пример 1. Влияние на рост *Lactobacillus acidophilus*

[102]

[103] Для испытания воздействия комбинации согласно настоящему изобретению («SG1»), полученной в Примере 1, на рост *Lactobacillus acidophilus*, проводили следующий тест в соответствии с методом, описанным в литературе (Choi J.G et al.: Antibacterial activity of Ecklonia cava against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Salmonella* spp., Foodborne Pathog. Dis., 2010 (Apr.): 7(4), pp.435-441).

[104]

[105] Штамм *Lactobacillus acidophilus* (KRIBB, номер в коллекции KCTC 1120) вносили на чашки с агаром и свежей кровью и культивировали в жидкой среде (тиогликолевая среда DIFCO™) при 37°C в концентрации 10⁵/мл с добавлением различных концентраций тестируемого образца, то есть проводили обработку тестируемым образцом в концентрациях 0 мг/мл (отрицательный контроль); 0,001 мг/мл; 0,1 мг/мл и 10 мг/мл. Значения оптической плотности (ОП) определяли с использованием фотометра (Densimat, 50015-PONTE A EMA (FI); Biomerieux Italia S. P. A) для контроля роста штамма через 4, 8, 12 и 24 часов после обработки.

[106]

[107] В результате, как видно из Таблицы 2, для группы тестируемого образца, который обрабатывали комбинацией SG1 согласно изобретению показано, что данная комбинация повышает выработку молочной кислоты, которая поддерживает pH вагинальной среды и рост *Lactobacillus acidophilus*.

[108]

[109] Таблица 2. Действие на рост *Lactobacillus acidophilus*

Концентрация соединения в образце	ОП, измеренная для <i>Lactobacillus acidophilus</i>			
	4 часа	8 часов	12 часов	24 часа
Контроль (0 мг/мл)	0,2	0,6	1,2	3,6
0,001 мг/мл	0,2	0,6	1,2	3,9
0,1 мг/мл	0,2	0,6	1,4	4,1
10 мг/мл	0,2	0,7	1,5	4,3

[110]

[111] Экспериментальный пример 2. Влияние на рост *Gadnerella vaginalis*

[112]

[113] Для испытания действия комбинации согласно настоящему изобретению («SG1»), полученной согласно Примеру 1, на рост штамма *Gadnerella vaginalis*, основного возбудителя вагиноза, проводили следующий диско-диффузионный тест в соответствии с методом, описанным в литературе (Choi J.G et al.: Antibacterial activity of *Hylomecon hylomeconoides* against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Appl. Biochem. Biotechnol., 2010 (Apr.): 160(8), pp.2467-2474).

[114]

[115] Штамм *Gadnerella vaginalis* (KRIBB, номер в коллекции KCTC 5096) вносили в на чашки с агаром и свежей кровью и культивировали на дисках диаметром 6 мм, обработанных 20 мкл раствора с различной в концентрации молочной кислоты: 0,1 мг/мл, 1 мг/мл, 10 мг/мл, 100 мг/мл и 1000 мг/мл в течение 24 часов. Затем для каждого диска определяли зону ингибирования (мм).

[116] Вагиноз развивается в результате гиперпролиферации анаэробных микроорганизмов по причине угнетения роста бактерий рода *Lactobacillus*. Таким образом, обработка молочной кислотой штаммов *Gadnerella vaginalis* приводит к образованию зоны эффективного ингибирования на диске, которую расценивают таким образом, что производство молочной кислоты подавляет рост бактерии *Gadnerella vaginalis*, которая является основным возбудителем вагиноза.

[117]

[118]

[119] В результате, как видно из Таблицы 3, для группы тестируемого образца, который обрабатывали комбинацией SG1 согласно настоящему изобретению показано сильное дозозависимое ингибирующее действие на рост штамма *Gadnerella vaginalis*. Таким образом, комбинация SG1 может быть применена для лечения или предотвращения вагиноза, поскольку она продемонстрировала сильное ингибирующее действие на рост *Gadnerella vaginalis*.

[120]

[121]

Таблица 3				
Действие на рост штамма <i>Gadnerella vaginalis</i> Действие на рост штамма <i>Gadnerella vaginalis</i>				
	Концентрация раствора молочной кислоты (мкг/диск)			
	Контроль(0)	0,2	2	20
Диаметр зоны ингибирования (мм)	7	10	18	25

[122] Экспериментальный пример 3. Краткое клиническое испытание (1)

[123]

[124] 1200 мг композиции (SG2) в виде вагинальной таблетки, полученной согласно Примеру 2, вводили интравагинально один раз в день в течение 5 дней 100 добровольцам, среди которых было 35 пациентов, страдающих вагинозом, и 65 нормальных женщин в возрасте от 20 до 50 лет, проживающих в Корее, и проводили прямую оценку действия композиции согласно изобретению.

[125] Результаты испытания оценивали по следующим параметрам: (А) подавление неприятного запаха, (В) ощущение свежести и (С) облегчение симптомов ощущения кожного зуда, которое классифицировали на четыре категории: (1) хорошо, (2) удовлетворительно, (3) средне и (4) неудовлетворительно в соответствии с интенсивностью действия. Полученные результаты представлены в Таблице 4.

[126]

[127]

Таблица 4					
Параметр оценки	Хорошо	Удовлетворительно	Средне	Неудовлетворительно	Сумма
А	79	15	4	2	100
В	72	14	10	4	100
С	67	18	12	3	100

[128] В результате, как видно из Таблицы 4, более чем 94% людей в тестируемой

группе добровольцев, получавших лечение комбинацией SG2 согласно изобретению, были удовлетворены в отношении (А) - подавления неприятного запаха и более 86% людей в тестируемой группе добровольцев, получавших лечение комбинацией SG2 согласно настоящему изобретению, были удовлетворены в отношении (В) - ощущения свежести.

[129] Более того, более 85% добровольцев в тестируемой группе, получавших лечение комбинацией SG2 согласно настоящему изобретению, были удовлетворены в отношении (С) - облегчения симптома кожного зуда. Таким образом, комбинация SG2 согласно настоящему изобретению может быть применена для лечения или предотвращения вагиноза.

[130]

[131]

[132]

[133] Экспериментальный пример 4. Краткое клиническое испытание (2)

[134]

[135] 200 мл вагинальной очищающей композиции (SG3), полученной согласно Примеру 3, вводили внешне для вагинальной очистки один раз в день в течение 5 дней 100 добровольцам, из которых 42 были пациентами, страдающими вагинозом, а 58 пациентов представляли собой нормальных женщин в возрасте от 20 до 50 лет, проживающих в Корее, и оценивали различие рН вагинальной среды между (А) до и (В) после введения композиции согласно изобретению с использованием рН-метра (MP-103,).

[136]

[137]

Таблица 5

Таблица 5								
Различия в значениях pH								
	pH							Сумма
	<3,5	4	4,5	5	5,5	6	>6,5	
A	0	2	7	9	17	49	16	100
B	4	27	37	21	9	2	0	100

[138] В результате, как видно из Таблицы 5, рН вагинальной среды у 82% субъектов в тестируемой группе до лечения композицией согласно изобретению достигало значений более 5,5. Тем не менее, у 89% субъектов в тестируемой группе после лечения композицией согласно изобретению рН вагинальной среды достигал нормальных значений.

[139] Таким образом, было доказано, что очищающая композиция SG3 согласно настоящему изобретению может быть применена для снижения рН вагинальной среды у пациентов, страдающих ошелачиванием вагинальной среды.

[140]

[141] Таким образом, из приведенного описания очевидно, что настоящее изобретение может быть реализовано многими разными способами. Данные различия в реализации настоящего изобретения не следует рассматривать как выход за рамки сущности и объема настоящего изобретения, и предполагается, что все подобные модификации, как это очевидно специалисту в данной области, находятся в пределах объема изобретения, который определен формулой изобретения.

[142]

Промышленная применимость

[143] Было показано, что композиция согласно настоящему изобретению, содержащая

комбинацию соли и сахара, обладает сильным антибактериальным действием, в особенности против *Gardnerella vaginalis*, основного возбудителя вагиноза, а также стимулирует выработку молочной кислоты, поддерживающей кислотность вагинальной среды, путем стимулирования пролиферации *Latobacillus acidophilus*. Таким образом, композиция, относящаяся к настоящему изобретению, может быть применена для лечения или предотвращения вагиноза и подходит для снижения рН вагинальной среды у пациентов, страдающих от повышенной щелочности вагинальной среды.

Формула изобретения

1. Композиция для местного применения, содержащая комбинацию природной соли или чистого хлорида натрия и глюкозы, смешанных в соотношении 1:1-30 (масс./масс.), в качестве активного ингредиента в количестве, эффективном для лечения бактериального вагиноза, вызванного *Gardnerella vaginalis*, совместно с фармацевтически приемлемым носителем.

2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанная композиция для местного применения представляет собой композицию в форме вагинальной таблетки или композицию в виде очищающей жидкости.

3. Применение комбинации природной соли или чистого хлорида натрия и глюкозы, смешанных в соотношении 1:1-30 (масс./масс.), для получения лекарственного средства для лечения бактериального вагиноза, вызванного *Gardnerella vaginalis*, у млекопитающего.

4. Способ лечения бактериального вагиноза, вызванного *Gardnerella vaginalis*, у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества комбинации природной соли или чистого хлорида натрия и глюкозы, смешанных в соотношении 1:1-30 (масс./масс.), совместно с фармацевтически приемлемым носителем.