

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036143**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.10.05

(21) Номер заявки
201890206

(22) Дата подачи заявки
2016.06.30

(51) Int. Cl. *A61K 31/00* (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

(54) СПОСОБ РЕГУЛИРОВАНИЯ ПОЛОВОГО ПОВЕДЕНИЯ И КОНТРАЦЕПЦИИ САМОК МЛЕКОПИТАЮЩИХ

(31) **2015126106**

(32) **2015.07.01**

(33) **RU**

(43) **2018.09.28**

(86) **PCT/RU2016/000403**

(87) **WO 2017/003321 2017.01.05**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "НАУЧНО-
ВНЕДРЕНЧЕСКИЙ ЦЕНТР
АГРОВЕТЗАЩИТА" (RU)**

(72) Изобретатель:
**Енгашев Сергей Владимирович,
Германова Мария Сергеевна,
Германов Сергей Борисович,**

**Енгашева Екатерина Сергеевна,
Новиков Денис Дмитриевич, Чуркина
Яна Юрьевна, Хомишин Дмитрий
Владимирович, Германова Ольга
Леонидовна (RU)**

(74) Представитель:
Носырева Е.Л. (RU)

(56) **RU-C1-2114621
RU-C1-2233586
MASHKOVSKY M.D. Lekarstvennye
sredstva. Edition 16. M., Novaia volna, 2012, p.
262-263**

**SILAEVA E.B. et al. Vliianie korrektsii
programm adaptatsii na fertilnost organizma
zhenshchiny. Nauchnyi obzor. Vestnik novykh
meditsinskikh tekhnologii. 2013. V. 20. № 3,
p.145-150**

(57) Изобретение относится к области ветеринарии, а именно к способу временного блокирования половых функций самок млекопитающих, включая поведенческие феномены (поиск партнера, вокализация и т.п.). Способ регулирования полового поведения и контрацепции самок животных включает введение мелатонина, гестагена и тропного к задним ядрам гипоталамуса аденоблокатора, при этом совокупность указанных БАВ вводят в терапевтических дозах однократно в любой период полового цикла. Фармацевтическая композиция для регулирования полового поведения самок животных, предназначенная для трансдермального введения "Спот-он", имеющая рН в интервале от 4,0 до 6,0 и содержащая терапевтические количества мелатонина, гестагена и аденоблокатора, тропного к задним ядрам гипоталамуса, при следующем соотношении компонентов (мас.%): гестаген - терапевтические количества; мелатонин - терапевтические количества; аденоблокатор, тропный к задним ядрам гипоталамуса - терапевтические количества; N-метил-N-(1,2R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)октадеканамид - 0,5; D-пантенол - 0,5; полиоксиэтилированный α-токоферол - 10; полиоксиэтилированный ланолин - 1; 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиол - 0,1; карбоновая кислота - 0,1-1-1,1; N,N-диэтилтолуамид - 15; 1,2-изопропилиден глицерола - 20; 1,2,3-триацетоксипропан - до 100. Изобретение позволяет при минимальной дозе опасного для здоровья животных стероидного гормона блокировать половое поведение самок животного на срок от 2 месяцев до полугода (в зависимости от продолжительности светового дня). Фармацевтическая композиция предназначена для трансдермального введения. Фармацевтическая композиция может быть также использована в гуманной медицине для эффективной и безопасной контрацепции, в виде удобных для применения трансдермальных дозированных спреев.

B1**036143****036143****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к области ветеринарии, а именно к способу временного блокирования половых функций самок млекопитающих, включая поведенческие феномены (поиск партнера, вокализация, и т.п.). Способ предполагает одно/двухкратное введение животному фармацевтической композиции, включающей в качестве действующих веществ α -адреноблокатор, тропный к задним ядрам гипоталамуса, мелатонин и стероидное соединение с гестагенной активностью. Способ позволяет при минимальной дозе опасного для здоровья животных стероидного гормона блокировать половое поведение самок животного на срок от 2-х месяцев до полугода (в зависимости от продолжительности светового дня). Фармацевтическая композиция предназначена для трансдермального введения. Фармацевтическая композиция может быть также использована в гуманной медицине для эффективной и безопасной контрацепции, в виде удобных для применения трансдермальных дозированных спреев.

Уровень техники

Фармацевтическое воздействие на половые функции самок животных (млекопитающих) с целью достижения как контрацептивного воздействия, так и в большей степени блокады полового поведения (поиска партнера, вокализации, беспокойного поведения, агрессивности), имеет в ветеринарии большое значение. Следует заметить, что задачи фармацевтического воздействия при регуляции половых функций в ветеринарии и гуманной медицине не совпадают. Если в ветеринарии преобладает желание оказать блокирующее действие на сексуальное поведение животных, дискомфортное для их хозяев, и опосредованно при этом достигается предохранение от нежелательных беременностей; то в гуманной медицине, напротив, стараются получить эффективную контрацепцию при возможно меньших влияниях на психику женщин. К тому же, в ветеринарии большой проблемой является оральное введение препаратов возбужденным животным, зачастую вообще отказывающимся от пищи. Принудительное оральное введение препаратов часто вызывает агрессию животных, интенсивную саливацию и рвоту у животных. Поэтому в ветеринарии не получили применение популярные в гуманной медицине "многофазные" комбинации эстроген/гестаген, требующие для обеспечения надежной контрацепции ежедневного приема по определенной схеме. Наиболее широко в ветеринарии мелких домашних животных применяются хирургические методы - стерилизация, однако в отношении самок этот метод имеет ряд недостатков:

- 1) полостная операция у самок травматична, сложна и небезопасна, часты осложнения, в том числе с летальными исходами; период реконвалесценции весьма велик;
- 2) воздействие на организм животного необратимо, в дальнейшем получение потомства невозможно;
- 3) после операции в той или иной степени нежелательно изменяется поведение животного и обмен веществ в его организме. Животное становится менее активным, снижается игровая и познавательная активность, появляется склонность к ожирению и ряду сопутствующих заболеваний.

Широко применяемая в гуманной медицине при лечении гормонозависимых онкозаболеваний обратимая химическая кастрация самок млекопитающих путем введения гипоталамических релизинг-гормонов (гозерелин, бусерелин и др.) в ветеринарии мелких домашних животных практически не используется по причине сложных схем введения при отсутствии удобных ветеринарных фармацевтических форм и высокой цены процедуры, значительно превышающей цену хирургической кастрации.

Наибольшее распространение в качестве регуляторов половых функций самок животных в ветеринарии мелких домашних животных получили гестагены - в особенности те из них, которые способны оказать непосредственное и сильное влияние на гипоталамические и гипофизарные структуры, в результате чего подавляется продукция гонадотропинов и, как следствие, достигается как контрацепция, так и определенное воздействие на поведенческие феномены полового поведения самок животных. Прогестагенные соединения, способные сохранять беременность у животных после овариоэктомии и вызывать секрецию желез эндометрия, были идентифицированы, выделены в чистом виде и в конечном итоге синтезированы в первой половине 20-го века. В 1930-х годах было установлено, что внутримышечные инъекции прогестерона способны блокировать овуляцию у кроликов. Скрининг, проведенный среди прогестероноподобных соединений, способных регулировать репродуктивный цикл, привел к синтезу множества новых соединений, от которых ожидали проявления противозачаточной активности. Среди них были медроксипрогестерона ацетат (МПА), меленгестерола ацетат, мегестрола ацетат и многие другие. Многие производные прогестерона были изучены на мелких животных.

К соединениям, наиболее широко применяемым в Северной Америке, Европе и Австралии/Новой Зеландии относятся медроксипрогестерона ацетат, мегестрола ацетат и пролигестон. Реже используются и менее доступны в некоторых европейских странах коммерческие препараты таких соединений, как делмадинона ацетат.

В российской ветеринарной фармацевтике в качестве контрацептивных препаратов для мелких домашних животных наибольшее распространение получили фармацевтические композиции на основе мегестрола ацетата. Так, в патенте RU 2163809, опубл. 10.03.2001 предлагается композиция, включающая микронизированный мегестрола ацетат с размером частиц 2-30 мкм и полиэтиленгликоль-400; концентрация мегестрола ацетата в смеси от 20 до 90 г/л. Мегестрола ацетат был разработан в качестве препарата с более коротким действием, чем МПА. Ускоренный метаболизм делает препарат более подходящим

для краткосрочной, временной задержки течки и ее подавления. Побочные эффекты мегестрола ацетата со стороны матки, молочных желез и обмена веществ аналогичны таковым любого другого прогестина.

В RU 2233586, опублик. 10.08.2004 предложено применение в качестве противозачаточного (контрацептивного средства) для животных модифицированного (синтетического) гестагена в сочетании с центральным холинолитиком или аденоблокатором, в качестве последнего предложен пророксан. Однако достигаемый эффект мал (коэффициент контрацепции 55%), используемый синтетический гестаген недоступен на рынке и препарат должен вводиться орально или инъекционно длительно по сложной схеме.

Из уровня техники известно, что для мелатонина обнаружено комплексное регулирующее действие на половую сферу. В патентах RU 2067001, опублик. 27.09.1996, RU 2114621 опублик. 10.07.1998, US 4855305, опублик. 08.08.1989 предложено для достижения контрацептивного эффекта использовать сочетания мелатонин и гестаген или(и) эстроген. В этом случае сводятся к минимуму описанные выше побочные эффекты стероидных гормонов. Однако предложенные препараты требуют сложных схем применения, часто инъекционного введения, что мало приемлемо для ветеринарного использования.

Задачей предлагаемого изобретения является нахождение максимально безопасного и удобного в применении способа временного блокирования половых функций самок млекопитающих, включая поведенческие феномены (поиск партнера, вокализация и т.п.). Технический результат данного изобретения заключается в получении высоко эффективной фармацевтической композиции для нанесения "Спот-он" в любой период полового цикла, которая позволяет легко решить вопросы изменения полового поведения самок млекопитающих.

Раскрытие изобретения

При исследовании контрацептивных эффектов сочетания мелатонина и прогестагенов с целью получения, по меньшей мере, эффекта подавления агрессивных реакций у животных, находящихся в состоянии течки, нами был дополнительно введен известный неселективный α -адреноблокатор пророксан [Машковский М.Д. Лекарственные средства М. Новая волна. 2012], для которого описано специфическое накопление в задних ядрах гипоталамуса, сопровождающееся подавлением агрессивности и т.п. благоприятных эффектов, без проявления седативных явлений и значимых побочных эффектов. Неожиданно было обнаружено, что в этом случае течка у животных обрывается после одного/двух применений описанного выше сочетания биологически активных веществ и блокируется на срок свыше 2-х месяцев при длинном световом дне (весна) до 6-8 месяцев при воздействии на животное при коротком световом дне (осень). Параллельно подавлению течки одновременно и быстро блокируются поведенческие феномены полового поведения - поиск партнера, вокализация, агрессивность, возбуждение и т.п. Эффект развивается через 2-4 ч, что не позволяет говорить о вкладе в него используемых доз гестагена и мелатонина. Отмечено, что поведение животных приобретает ярко выраженные ювенильные особенности - активируется игровое и исследовательское поведение, животное становится дружелюбным и активным.

В качестве неселективного α -адреноблокатора можно использовать близкие по свойствам пророксан или(и) бутироксан, но несколько больший и быстрый эффект вызвал пророксан. Другие проверенные селективные и неселективные адреноблокаторы (см. пример 35) описанный эффект не вызывали.

В качестве гестагенного компонента можно использовать любой из применяемых в практике гестагенов: мегестрола ацетат, или(и) прогестерон, или(и) оксипрогестеронакапроат, или(и) дидрогестерон, или(и) прегнин, или(и) норэтистерон, или(и) левоноргестрел, или(и) аллилэстренол, или(и) линестренол, или(и), гестоден, или(и) диеногест, или(и) дроспиренон, или(и) гестоноронакапроат, или(и) медроксипрогестерон, или(и) мепрегнола ацетат, или(и) бутират мепрегнола ацетата, или(и) гемисукцинатмепрегнола ацетат. Мегестрол ацетат имеет лишь то преимущество, что он хорошо известен в ветеринарии мелких домашних животных.

Для гестагена и α -адреноблокатора дозы не должны превышать обычно используемые терапевтические, т.к. в противном случае резко возрастает вероятность неблагоприятных побочных эффектов. Мелатонин же практически безопасен при очень значительном превышении доз.

Можно было ожидать, что мелатонин и пророксан в составе трансдермальных форм будут обладать хорошей транскутанной биодоступностью, а гестаген, количества которого в крови не критично для развития требуемого эффекта, также при определенном составе фармацевтической композиции, попадет в достаточном количестве в кровоток и окажет системное воздействие при минимальных местных эффектах. Была подобрана фармацевтическая композиция, предназначенная для трансдермального введения, содержащая (мас.%):

Гестаген	Терапевтические количества
Мелатонин	Терапевтические количества
Пророксан основание или(и) бутироксан	Терапевтические количества
N-метил-N-(1,2R,3R,4R,5S- пентагидроксигексил)- октадеканамид (Стеариламид меглюмина)	0,5
D-пантенол	0,5
полиоксиэтилированный α -токоферол	10
полиоксиэтилированный ланолин	1
3-(октадецилокси)-1,2-пропандиол (Батилол)	0,1
Карбоновая кислота	0,1- 1,1
N,N-диэтилтолуамид	15
1,2-изопропилиден глицерола	20
1,2,3-триацетоксипропан	До 100

которая обеспечила биологический эффект при введении "Спот-он", идентичный оральным способам введения, но применение препарата значительно более удобно. При этом не обнаруживается раздражения кожи, животные не ощущают момент нанесения и дискомфорт в зоне нанесения, поэтому отсутствует расчесывание и вылизывание. Наилучшие результаты были отмечены при сочетании следующих компонентов.

Мегестрола ацетат	0,5÷2
Мелатонин	10÷20
Пророксан основание	1÷2
N-метил-N-(1,2R,3R,4R,5S- пентагидроксигексил)- октадеканамид	0,5
D-пантенол	0,5
полиоксиэтилированный α -токоферол	10

полиоксиэтилированный ланолин	1
3-(октадецилокси)-1,2-пропандиол	0,1
Стеариновая кислота	1,1
N,N-диэтилтолуамид	15
1,2-изопропилиден глицерола	20
1,2,3-триацетоксипропан	До 100

Нижние концентрации биологически активных веществ выбраны из условия минимальных количеств БАВ, вызывающих гарантированный эффект при технически допустимом объеме готовой лекарственной формы "Спот-он" для данного вида животного. Так, для кошек оптимальным является объем 0,5-2,0 мл, так как при большем объеме нанесенного "Спот-он" продукта он растекается на недопустимо большой площади и смачивает шерсть. Верхние пределы концентраций пророксана и мегестрола ацетата выбраны исходя из известных данных токсичности этих компонентов, при удобных количествах наносимой формы "Спот-он" и растворимости их в фармацевтической композиции. Верхний предел концентрации мелатонина диктуется растворимостью мелатонина в выбранном составе растворителей.

Важным также оказалось необходимость стабилизации значения pH композиции на уровне 4-6, т.к. при большем значении pH быстро разрушается БАВ (например, мегестрола ацетат), а при меньшем существует вероятность раздражения кожи животного (см. пример 38, 39). Данное значение pH легко получить необходимой добавкой при ионометрическом контроле подходящей карбоновой кислоты: глицериновой или(и) янтарной или(и) молочной, или(и) пировиноградной, или(и) лимонной, или(и) яблочной, или(и) винной, или(и) стеариновой, или(и) миристиновой, или(и) октановой или(и) лауриновой кислоты (см. примеры 23, 25, 31, 39 и др.) и др. Как показала практика необходимое количество карбоновой кислоты колеблется в зависимости от молекулярной массы и степени диссоциации от 0,1 до 1,1 мас. %.

Приведенные биологические испытания (пример 2, 3, 35) показали, что разработанная фармацевтическая композиция при нанесении "Спот-он" в любой период полового цикла самки животного безотказно предотвращает или блокирует состояние течки и через 2-4 ч блокирует поведенческие феномены полового поведения, при этом в случае длинного светового дня (весна) эффект сохраняется не менее 2-х месяцев без повторного применения препарата, а в случае короткого светового дня (осень) - более шести месяцев, что позволяет свести к минимуму количество вводимого в организм животного стероидного гормона и, как следствие, снизить до минимума вероятность тяжелейших, часто летальных побочных эффектов, включая развитие гормонозависимых опухолей. Эффект не сопровождается проявлением "ложной беременности", что характерно для многих способов контрацепции в ветеринарии и что ведет к серьезным отклонениям в здоровье животного и требует лечения. Проявляющиеся после применения препарата ювенильные особенности поведения животного - игровое и познавательное поведение, отсутствие агрессивности - комфортно для владельцев животных.

Разработанная фармацевтическая композиция может быть применена в гуманной медицине для быстрой, безопасной и эффективной контрацепции, при этом препарат используется в виде удобного для применения трансдермального дозированного спрея (пример 31). В отличие от известных контрацептивных средств не требуется ежедневное применение для прекоитальной контрацепции, исключается вероятность маточных кровотечений, частых при применении высокодозированных оральных посткоитальных гестагеновых контрацептивов; отсутствует вероятность развития тромбофлебитов. При этом эффект после однократного применения сохраняется не менее двух месяцев. Присутствующий в композиции мелатонин, по литературным данным [Катцунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология; т. 2/М.: Бином. 2008, с. 784], оказывает омолаживающее действие на организм женщин, улучшает эмоциональный фон, обладает сильным антиоксидантным и адаптогенным действием, нормализует сон.

Осуществление изобретения

Пример 1.

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой, вносят 394 г 1,2,3-триацетоксипропана, 150 г N,N-диэтилтолуамида, 200 г 1,2-изопропилиден глицерола, 100 г полиоксиэтилированного α -токоферола, 10 г полиоксиэтилированного ланолина, 5г Д-пантенола, 5 г N-метил-N-(1,2R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)октадеканамида и 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола. Перемешивают массу при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов. Охлаждают при перемешивании до ком-

натной температуры. Доводят значение pH до 4,31 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой. К полученному раствору добавляют 10 г пророксана, 100 г мелатонина и 10,0 г мегестрола ацетата. Перемешивают массу при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов. Корректируют значение pH добавлением стеариновой кислоты до значения 4,34 при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Общее количество стеариновой кислоты, затраченное на корректировку уровня pH, составило 11 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет. Получают 996 г трансдермальной композиции со следующими параметрами:

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета;
2. Плотность - 1,13 г/см³;
3. pH 4,34;
4. Содержание мегестрола ацетата 11,12 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 112,78 мг/см³;
6. Содержание пророксана 11,17 мг/см³;
7. Вязкость - 4,6 сП.

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен-поливинилхлорида по 1 мл. Через два года хранения параметры препарата следующие:

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса раствор светло-желтого цвета;
2. Плотность - 1,10 г/см³;
3. pH 4,28;
4. Содержание мегестрола ацетата 10,51 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 111,02 мг/см³;
6. Содержание пророксана 10,67 мг/см³;
7. Вязкость - 4,6 сП.

Таким образом, препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение 2-х лет.

Пример 2 (эффекты: регулирующий половое поведение).

Испытания препарата, полученного по примеру 1, по определению регулирующего половое поведение животных, проводились на клинически здоровых фертильных кошках (в возрасте от 10 месяцев до 11 лет массой от 1,5 до 4,0 кг) и собаках (в возрасте от 10 месяцев до 10 лет массой от 4 до 27 кг)

Кошки/собаки были разделены на две группы: контрольная и опытная.

Препарат наносили однократно в вечернее время путем нанесения на сухую неповрежденную кожу в области спины между лопатками в дозе: 1 пипетка-капельница (1 мл) на животное массой менее 5 кг, 2 пипетки-капельницы - животным массой от 5 до 15 кг, 4 пипетки-капельницы животным массой 15-35 кг. При отсутствии должного эффекта в течение 24 ч препарат наносили повторно в той же дозе. Особи контрольной группы никаких препаратов не получали.

При применении препарата побочных явлений и осложнений у животных не наблюдалось.

Результаты представлены в табл. 1.

Пример 3 (изучение контрацептивного действия препарата).

Контрацептивное действие препарата, приготовленного по примеру 1, изучали на самках крыс, кошках и суках. Исследования проводились на базе Всероссийского научно-исследовательского института овцеводства и козоводства, г. Ставрополь в период со 2 по 30 июня 2014 г.

Самки крыс массой 200-220 г были разделены на 3 группы по 20 особей в каждой. Для исследования использовали животных клинически здоровых, предварительно выдержанных в 15-дневном карантине. Крысам первой группы препарат наносили на кожу спины в дозе 1 мл на животное 1 раз в день в течение двух суток. Через 5-7 дней к самкам подсаживали крыс-самцов. Оплодотворяемых животных определяли по наличию сперматозоидов во влагалищных мазках. В результате из 20 голов была осеменена 1 крыса. Эффект задержки охоты составил 95,0%.

Второй группе крыс с признаками течки препарат наносили в дозе 1 мл на крысу однократно. Через 5-7 суток к ним подсаживали самцов. Беременность устанавливали после вскрытия животных. Контрацептивную активность препарата рассчитывали по числу небеременных крыс из общего числа крыс, вступивших в спаривание. Из 20 крыс установлена беременность у 1 крысы. Эффективность противозачаточного действия составила 95,0%.

Таблица 1. Влияние препарата по примеру 1 на половое поведение животных

№ опыта	Объект /количество	Период	Состояние при применении препарата	Полностью снижение полового возбуждения	Возобновление течки
1.	Кошки/14 (СГОБФ «Зоозащита плюс»)	с февраля по май 2014г	эструс	на 2-3 сутки	через 56-67 суток
2.	Собаки/14 (СГОБФ «Зоозащита плюс»)	с февраля по май 2014г	эструс	на 2-3 сутки	спустя 76 суток течка не наступила
3.	Кошки/12 (Балашихинская РСББЖ)	с марта по ноябрь 2014г	эструс	на 2-3 сутки	через 2-4месяца
4.	Собаки /8 (Балашихинская РСББЖ)	с марта по ноябрь 2014г	эструс	на 2-3 сутки	через 3-6 месяцев
5.	Кошки /13 (Дзержинская СББЖ)	с апреля по сентябрь 2014г	эструс	на 1-3 сутки	через 2,5-3 месяца
6.	Собаки /11 (ДзержинскаяСББЖ)	с апреля по сентябрь 2014г	эструс	на 1-3 сутки	через 3-6 месяцев
7.	Кошки/8 (ГБУ Пачелмской РСББЖ г. Пенза)	с 25 февраля по 14 сентября 2014г	эструс	на 1-2 сутки	через 2-3,5 месяца
8.	Собаки/6 (ГБУ Пачелмской РСББЖ г. Пенза)	с 25 февраля по 14 сентября 2014г	эструс	на 1-2 сутки	через 2-3,5 месяца
9.	Кошки /8 (домашние беспородные кошки)	с мая 2013 по январь 2015г	эструс	на 1-2 сутки	через 4-5 месяцев
10.	Собаки/4 (городская ветеринарная станция г.Уфа)	с 1 октября 2013 г по 15 апреля 2014	2- эструс 2- проэструс	на 3-6 сутки	через 4-6 месяцев
11.	Кошки /14 (вет. клиника №1 г. Калининград)	с марта по май 2014	эструс	на 2-3 сутки	через 52-60 суток
12.	Собаки/14 (вет. клиника №1 г. Калининград)	с марта по май 2014	эструс	на 2-3 сутки	спустя 60 дней течка не наступила

Третьей группе крыс с признаками течки препарат применяли в дозе 1 мл на особь однократно. Через 2 дня после нанесения препарата к самкам подсаживали самцов. Беременность устанавливали после вскрытия животных. Контрацептивную активность препарата рассчитывали по числу небеременных крыс из общего числа крыс, вступивших в спаривание. Из 20 крыс у одной крысы установлена беременность. Эффективность противозачаточного действия составила 95,0%.

При исследовании контрацептивного действия у собак препарат наносили однократно клинически здоровым сукам на первый/второй день проявления первых признаков половой охоты на спину вдоль позвоночника между лопатками в дозе 1 мл на 5 кг массы животного. Применение препарата привело к успокоению животных и прерыванию течки у одной собаки на 2-й день после нанесения, у двух собак - на 3-й день, у трех собак - на 5-е сутки.

При исследовании контрацептивного действия у кошек, препарат наносили однократно половозрелым клинически здоровым кошкам при первых проявлениях признаков течки на спину вдоль позвоночника между лопатками в дозе 1 мл на 5 кг массы животного. Применение препарата привело к успокоению животных и прерыванию течки у одной кошки на 3-й день после нанесения, у двух кошек - на 4-й день, у трех кошек - на 5-е сутки.

Вывод: Изучение контрацептивного действия препарата, приготовленного по примеру 1 на лабораторных животных (крысах), а также кошках и собаках, показало высокую эффективность применения данного средства для прерывания половой охоты у самок. Эффективность контрацептивного действия препарата составила 95,0%. Контрацептивный эффект препарата достаточно длителен и постоянен (группы 2 и 3 крыс); препарат с целью контрацепции может применяться как до наступления течки (группа 1 крыс), так и при развитии течки (группы 2 и 3 крыс).

Пример 4 (острая токсичность).

Определение параметров острой токсичности препарата, приготовленного по примеру 1, проводили, руководствуясь "Методическими рекомендациями по изучению общетоксического действия фарма-

кологических веществ", М.: "Минздрав", 2005. Параметры острой токсичности определяли на 34 белых крысах массой 180-200 г и 36 белых мышах массой 21-23 г. В опыт брали клинически здоровых животных, предварительно выдержанных в 15-дневном карантине. Статистические группы состояли из 6 животных. Препарат вводили животным внутрибрюшинно. За животными вели наблюдение в течение 2-х недель после введения, отмечая сроки гибели или выздоровления животных. Учитывали общее состояние животных, сохранение двигательных функций, аппетита, состояние шерстного покрова, дыхания, реакцию на внешние раздражители. Также проводилось изучение местного и кожно-резорбтивного действия препарата.

В опытах на мышах были испытаны дозы. 0,5; 1,0; 3,0; 5,0 и 6,0 г/кг. Полученные результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

Доза г/кг	0,5	1,0	3,0	5,0	6,0
Выжило	6	5	3	1	0
Погибло	0	1	3	5	6

Значение LD_{50} составило $3,0 \pm 0,54$ г/кг. С помощью графического метода анализа зависимости "доза-эффект" определили значение LD_{16} , LD_{84} - 0,8 г/кг и 5,3 г/кг соответственно. Таким образом, согласно классификации ГОСТ 12.1.007-76 - препарат относится к умеренно токсичным соединениям (3 класс).

Аналогичный опыт проведен на белых беспородных крысах. Был испытан диапазон доз 3,0-14,0 г/кг массы тела. Результаты представлены в табл. 3

Таблица 3

Доза г/кг	3,0	6,0	8,0	10,0	12,0	14,0
Выжило	6	6	4	3	2	0
Погибло	0	0	2	3	4	6

Значение LD_{50} составило 9,8 г/кг. С помощью графического метода анализа зависимости "доза-эффект" определили значение LD_{16} и LD_{84} , которое составило 6,8 г/кг и 12,3 г/кг соответственно. Таким образом, препарат можно отнести к малотоксичным соединениям (4 класс).

Полученные данные позволяют рассчитать коэффициент видовой чувствительности при однократном внутрижелудочном введении. Для исследуемого препарата коэффициент равен 3,1, что свидетельствует о средне выраженной чувствительности животных к токсическому действию препарата.

Клиническая картина отравления не зависит от вида подопытных животных и характеризуется выраженным угнетением животных, нарушением дыхания, координации движения. У животных наблюдается цианоз кожных покровов, отказ от пищи на протяжении 1-2 суток. Смерть наступала на фоне развившейся комы. Гибель животных регистрировали в течение первых двух дней. У выживших животных явления токсикоза постепенно исчезали, но шерсть оставалась неопрятной.

Кожно-резорбтивное токсическое действие препарата изучалось в однократном и повторном (в течение 5 дней) опытах на белых крысах.

Целью однократного опыта являлось определение смертельных доз и соответственно определение кожно-орального коэффициента. С этой целью препарат в объеме 1 мл (5 г/кг) наносился на выстриженный участок кожи спины крыс 2 раза в течение 2 ч. Суммарная доза составила 10 г/кг. В результате клиническая картина интоксикации животных, получавших эту дозу, практически не отличалась от контроля. Животные были активны, подвижны, хорошо принимали корм. Гибели животных не отмечалось. Аналогичные опыты получены при нанесении препарата в течение пяти дней, где препарат наносился ежедневно в дозе 5,0 г/кг.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что препарат практически не обладает кожно-резорбтивной токсичностью. Не было отмечено и раздражающего действия препарата на кожу при однократном и многократном нанесении. Не наблюдалось покраснения кожи, расчесов, отека, утолщения кожной складки.

Пример 5 (переносимость препарата, собаки).

Исследование проводили на 9 суках разных пород (беспородные, колли, бультерьер, бульдог) в возрасте от 1 года до 3-х лет массой 2,0-3,5 кг. Испытуемые были поделены на три группы по три особи в каждой: одна группа контрольная, две группы - опытные. Препарат по примеру 1 наносили на кожу вдоль позвоночника животным опытных групп в дозе 1 пипетка-капельница (1 мл) на особь и 3 пипетки-капельницы (3 мл) на особь. Животные контрольной группы никаких препаратов не получали. Все животные в течение опыта содержались в одинаковых условиях. Клинические наблюдения проводили за сутки до нанесения препарата, затем через 1, 2 и 5 дней после его многократного (в течение 10 дней с перерывом третий и шестой дни) применения. Клиническое обследование животных включало измерение температуры тела, подсчет количества сердечных сокращений и дыхательных движений, визуальную оценку общего состояния и гематологические показатели. Из гематологических исследований определяли количество эритроцитов и лейкоцитов, гемоглобин. Кровь для исследований брали из подкожной ве-

ны голени. Клинические исследования и отбор крови осуществляли в одно и то же время - утром, до кормления животных.

Результаты исследования показали, что многократное нанесение препарата в терапевтической и превышающей ее в три раза дозах не вызывало никаких отклонений от нормы в физиологическом статусе животных. Температура тела варьировалась в диапазоне 38,0-38,5°C при норме 37,5-39,0°C. Частота пульса находилась в пределах колебаний от 70 до 77 ударов в минуту (норма 70-80 ударов в минуту). Количество дыхательных движений - от 15 до 30 дыхательных движений в минуту (норма 10-30). Общее состояние животных опытных групп не отличалось от состояния контрольных особей.

Исследования показали, что препарат по примеру 1 при многократном (в течение 10 дней, с перерывом на третий и шестой дни) нанесении сукам разных пород и возрастных групп в терапевтической дозе и превышающей терапевтическую дозу в три раза хорошо переносится животными, не оказывает отрицательного влияния на физиологическое состояние организма и гематологические показатели (табл. 4). Трехкратная доза нанесения препарата вызывает угнетение и отказ от корма в последние два дня применения препарата.

Таблица 4. Влияние препарата по примеру 1 на морфологический состав крови сук

Группа	Эритроциты, $10^{12}/л$	Гемоглобин, г %	Лейкоциты, $10^9/л$
Контроль	8,1±0,4	9,2±0,3	9,2±0,3
Терапевтическая доза	8,5±0,4	9,8±0,1	9,8±0,3
3-х кратная доза	7,2±0,4	7,5±0,2	8,0±0,1

Вывод: препарат по примеру 1 в терапевтической, а также в 3 раза увеличенной дозе не оказывает отрицательного влияния на клиническое состояние и гематологические показатели сук.

Пример 6 (переносимость препарата, кошки).

С целью изучения переносимости препарата по примеру 1 были проведены испытания на 9 кошках длинношерстных и короткошерстных в возрасте от 15 месяцев до 3,5 лет массой 2,5-5,0 кг. Кошки были разделены на три группы по три особи в каждой: контрольная группа и две опытные. Животным первой опытной группы препарат наносили на кожу спины в дозе 1 пипетка-капельница (1 мл) на особь ежедневно в течение 8 дней с перерывом на третий и шестой дни; животным второй группы препарат наносили в дозе 3 пипетки-капельницы (3 мл) ежедневно в течение 8 дней с перерывом на третий и шестой дни. Кошкам контрольной группы никаких препаратов не применяли. Все животные в течение опыта содержались в одинаковых условиях.

Клинические наблюдения проводили за сутки до применения препарата, через 1, 6, 12 ч и 1, 2, 5 дней после окончания применения препарата. Обследование животных включало клинический осмотр, измерение температуры тела, частоты пульса и дыхания, а также гематологические и биохимические показатели крови. Из гематологических показателей определяли количество эритроцитов и лейкоцитов, гемоглобина, лейкоцитарную формулу. Кровь для исследований брали из под кожной вены голени. Клинические исследования и отбор крови осуществляли в одно и то же время - утром, до кормления животных.

Как показали результаты опытов, кошки хорошо переносят препарат при его многократном применении в терапевтической дозе и превышающей ее дозе в 3 раза. Никаких отклонений от нормы в физиологическом статусе животных не отмечалось, аппетит сохранен, температура тела варьировалась от 38,5 до 39,0°C, частота пульса находилась в пределах 100-110 ударов в минуту (норма 100-125), частота дыхания 20-25 дыхательных движений в минуту (норма 20-30). Общее состояние животных опытных групп не отличалось от состояния контрольных.

Препарат не вызывает изменений в гематологических и биохимических показателях крови кошек в терапевтической дозе. Трехкратное превышение терапевтической дозы приводит к незначительным изменениям в гематологических и биохимических показателях крови (см. табл. 5, 6).

Таблица 5. Влияние препарата по примеру 1 на морфологический состав крови кошек

Группа	Эритроциты, $10^{12}/л$	Гемоглобин, г%	Лейкоциты, $10^9/л$
Контроль	7,8±0,3	9,4±0,1	10,0±0,2
Терапевтическая доза	7,8±0,1	9,4±0,2	10,5±0,5
3-х кратная терапевтическая доза	6,8±0,2	8,1±0,4	8,8±0,1

Таблица 6. Биохимические показатели состава крови кошек

Показатели	Контроль	Терапевтическая доза	3-х кратная терапевтическая доза
Белок, г/л	55,0±0,4	52,0±0,7	49,0±0,2
Альбумин, г/л	33,2±0,6	32,2±0,2	28,2±0,7
Щелочная фосфатаза, ед/л	62,8±2,2	69,7±1,8	65,4±2,8
Амилаза ед/л	460,0±2,2	468,2±10,2	482,1±11,2
АсАТ, ед/л	28,8±0,4	28,6±0,4	26,4±0,7
АлАТ, ед/л	26,8±0,4	26,2±0,6	24,0±0,2
Глюкоза, ммоль/л	4,2±0,3	4,1±0,1	4,7±0,1

Вывод: препарат по примеру 1 в терапевтической, а также в 3 раза увеличенной дозе не оказывает отрицательного влияния на клиническое состояние, гематологические и биохимические показатели крови кошек.

Пример 7 (субхроническая токсичность, крысы).

Исследование субхронической токсичности препарата по примеру 1 проводили на 24 белых беспородных крысах-самках. Животные были разделены на три группы по 8 особей в каждой. Животным первой опытной группы препарат наносили накожно в область спины в течение 45 дней в дозе 1/100 от ЛД₅₀ массы животного (0,09 г/кг массы тела); животным второй опытной группы - по 1/1000 от ЛД₅₀ массы животного (0,009 г/кг). Крысам контрольной группы никаких препаратов не применяли. Все животные во время исследования содержались в одинаковых условиях.

Обследование животных включало клинический осмотр, измерение массы тела, а также гематологические и биохимические показатели крови, анализ мочи животных. Из гематологических исследований определяли количество эритроцитов и лейкоцитов, гемоглобина. Кровь для исследований брали из хвостовой вены. Клинические исследования и отбор крови осуществляли в одно и то же время - утром, до кормления животных.

Результаты взвешивания животных представлены в табл. 7

Таблица 7. Влияние препарата по примеру 1 на прирост массы крыс на 45 суток

Сроки взвешивания	Масса тела		
	Контроль	0,09 г/кг	0,009 г/кг
0	200,0±2,2	219,4±4,7	200,0±1,9
1 неделя	210,2±3,6	225,2±3,9	205,4±2,3
2 неделя	218,2±5,4	236,1±7,8	215,2±3,2

При изучении гематологических показателей (табл. 8) количество эритроцитов, лейкоцитов и уровень гемоглобина у подопытных животных находились на одном уровне с контролем. Отбор крови провели перед убоем крыс на 45 день наблюдений.

Таблица 8. Гематологические показатели крыс на 45 суток с момента начала нанесения препарата по примеру 1

Группа	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, 10 ¹² /л	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	СОЭ, мм/ч
Контроль	9,6±0,4	8,2±0,8	13,2±1,5	4,0
0,09 г/кг	9,4±0,3	8,9±0,2	14,0±2,0	4,1
0,009 г/кг	8,2±0,2	7,2±0,4	10,8±2,0	4,4

В табл. 8 приведены биохимические показатели крови крыс, характеризующие функциональное состояние печени.

Активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), общий белок, мочевая кислота и холинэстераза у животных подопытных групп достоверно не отличались от тех же показателей контрольных животных, однако биохимические показатели у крыс, получавших препарат в дозе 0,009 г/кг, были на нижнем уровне физиологической нормы.

Таблица 9. Биохимические показатели крови крыс на 45 сутки с момента начала нанесения препарата по примеру 1

Показатели	Контроль	0,09 г/кг	0,009 г/кг
АлАТ, ед/л	82,5±2,4	81,5±0,5	96,5±1,1
АсАТ, ед/л	95,8±4,5	98,2±3,3	112,8±7,2
Общий белок, г/л	70,0±2,8	70,1±3,9	67,0±1,5
Мочевая кислота, ммоль/л	110,0±2,2	115,7±2,4	98,8±4,2
Активность холинэстеразы, ммоль/л	212,6±10,2	219,2±15,6	212,6±10,4

Таким образом, нанесение препарата в дозе 1/100 и 1/1000 от ЛД₅₀ не выявило отклонений в морфологии и биохимии крови у подопытных животных по сравнению с контролем. Препарат не оказал влияния на свертываемость крови и на функциональную деятельность печени. Анализ мочи (суточный диурез составил 4,6±0,1-5,2±0,4 мл/сутки) животных показал, что ее среднее количество, выделяемое подопытными животными, не отличается от такового контрольной группы.

Вывод: длительное применение препарата по примеру 1 в дозах 1/100 и 1/1000 от ЛД₅₀ не вызывает интоксикации у лабораторных животных и не оказывает отрицательного действия на физиологические и биохимические показатели крови.

Пример 8 (минимум мегестрола).

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой, вносят 394 г 1,2,3-триацетоксипропана, 150 г N,N-диэтилтолуамида, 200 г 1,2-изопропилиден глицерола, 100 г полиоксиэтилированного α -токоферола, 10 г полиоксиэтилированного ланолина, 5 г Д-пантенола, 5 N-метил-N-(1,2R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)октадеканамида и 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола. Перемешивают массу при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов. Охлаждают при перемешивании до комнатной температуры. Доводят значение pH до 4,29 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой. К полученному раствору добавляют 10 г пророксана, 100 г мелатонина и 5,0 г мегестрола ацетата. Перемешивают массу при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов. Корректируют значение pH добавлением стеариновой кислоты до значения 4,32 при контроле тонометром с входным сопротивлением >2 ГОм. Общее количество стеариновой кислоты, затраченное на корректировку уровня pH, составило 11 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет. Получают 991 г трансдермальной композиции со следующими параметрами:

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета;
2. Плотность - 1,10 г/см³;
3. pH 4,31;
4. Содержание мегестрола ацетата 5,42 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 111,03 мг/см³;
6. Содержание пророксана 11,07 мг/см³;
7. Вязкость - 4,5 сП.

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен-поливинилхлорида по 1 мл. Через 2 года хранения параметры препарата следующие:

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса раствор светло-желтого цвета;
2. Плотность - 1,11 г/см³;
3. pH 4,29;
4. Содержание мегестрола ацетата 5,04 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 110,89 мг/см³;
6. Содержание пророксана 10,98 мг/см³;
7. Вязкость - 4,5 сП.

Таким образом, препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение двух лет.

Пример 9 (максимум мегестрола).

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой, вносят 394 г 1,2,3-триацетоксипропана, 150 г N,N-диэтилтолуамида, 200 г 1,2-изопропилиден глицерола, 100 г полиоксиэтилированного α -токоферола, 10 г полиоксиэтилированного ланолина, 5 г Д-пантенола, 5 г N-метил-N-(1,2R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)октадеканамида и 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола. Перемешивают массу при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов. Охлаждают при перемешивании до комнатной температуры. Доводят значение pH до 4,32 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой. К получен-

ному раствору добавляют 10 г пророксана, 100 г мелатонина и 18,5 г мегестрола ацетата. Перемешивают массу при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов. Корректируют значение pH добавлением стеариновой кислоты до значения 4,35 при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Общее количество стеариновой кислоты, затраченное на корректировку уровня pH, составило 11 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет. Получают 1004 г трансдермальной композиции со следующими параметрами.

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета;
2. Плотность - 1,12 г/см³;
3. pH 4,33;
4. Содержание мегестрола ацетата 20,01 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 110,97 мг/см³;
6. Содержание пророксана 11,02 мг/см³
7. Вязкость - 4,5сП.

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен-поливинилхлорида по 1 мл. Через 2 года хранения параметры препарата следующие:

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса раствор светло-желтого цвета;
2. Плотность - 1,09 г/см³;
3. pH 4,30;
4. Содержание мегестрола ацетата 19,84 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 109,21 мг/см³;
6. Содержание пророксана 10,14 мг/см³
7. Вязкость - 4,5 сП.

Таким образом, препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение двух лет.

Пример 10 (среднее количество мелатонина).

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой, вносят 394 г 1,2,3-триацетоксипропана, 150 г N,N-диэтилтолуамида, 200 г 1,2-изопропилиден глицерола, 100 г полиоксиэтилированного α-токоферола, 10 г полиоксиэтилированного ланолина, 5 г Д-пантенола, 5 г N-метил-N-(1,2R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)октадеканамида и 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола. Перемешивают массу при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов. Охлаждают при перемешивании до комнатной температуры. Доводят значение pH до 4,29 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой. К полученному раствору добавляют 10 г пророксана, 150 г мелатонина и 10,0 г мегестрола ацетата. Перемешивают массу при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов. Корректируют значение pH добавлением стеариновой кислоты до значения 4,30 при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Общее количество стеариновой кислоты, затраченное на корректировку уровня pH, составило 11 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет. Получают 1046 г трансдермальной композиции со следующими параметрами.

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета;
2. Плотность - 1,14 г/см³;
3. pH 4,29;
4. Содержание мегестрола ацетата 10,76 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 163,24 мг/см³;
6. Содержание пророксана 10,81 мг/см³
7. Вязкость - 4,5 сП.

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен-поливинилхлорида по 1 мл. Через два года хранения параметры препарата следующие:

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса светло-желтого цвета;
2. Плотность - 1,14 г/см³;
3. pH 4,30;
4. Содержание мегестрола ацетата 10,41 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 162,74 мг/см³;
6. Содержание пророксана 10,01 мг/см³
7. Вязкость - 4,5 сП.

Таким образом, препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение двух лет.

Пример 11 (максимум мелатонина).

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой, вносят 394 г 1,2,3-триацетоксипропана, 150 г N,N-диэтилтолуамида, 200 г 1,2-изопропилиден глицерола, 100 г полиоксиэтилированного α-токоферола, 10 г полиоксиэтилированного ланолина, 5г Д-пантенола, 5 г N-метил-N-(1,2R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)октадеканамида и 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола. Перемешивают массу

при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов. Охлаждают при перемешивании до комнатной температуры. Доводят значение pH до 4,33 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой. К полученному раствору добавляют 10 г пророксана, 191 г мелатонина и 10,0 г мегестрола ацетата. Перемешивают массу при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов. Корректируют значение pH добавлением стеариновой кислоты до значения 4,32 при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Общее количество стеариновой кислоты, затраченное на корректировку уровня pH, составило 11 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет. Получают 1087 г трансдермальной композиции со следующими параметрами:

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета;
2. Плотность - 1,15 г/см³;
3. pH 4,30;
4. Содержание мегестрола ацетата 10,51 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 201,83 мг/см³;
6. Содержание пророксана 10,71 мг/см³;
7. Вязкость - 4,5 сП.

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен-поливинилхлорида по 1 мл. Через два года хранения параметры препарата следующие:

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса светло-желтого цвета;
2. Плотность - 1,14 г/см³;
3. pH 4,31;
4. Содержание мегестрола ацетата 10,11 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 200,14 мг/см³;
6. Содержание пророксана 10,21 мг/см³;
7. Вязкость - 4,5 сП.

Таким образом, препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение двух лет.

Пример 12 (среднее значение пророксана).

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой, вносят 394 г 1,2,3-триацетоксипропана, 150 г N,N-диэтилтолуамида, 200 г 1,2-изопропилиден глицерола, 100 г полиоксиэтилированного α-токоферола, 10 г полиоксиэтилированного ланолина, 5г Д-пантенола, 5 г N-метил-N-(1,2R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)октадеканамида и 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола. Перемешивают массу при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов. Охлаждают при перемешивании до комнатной температуры. Доводят значение pH до 4,30 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой. К полученному раствору добавляют 15 г пророксана, 100 г мелатонина и 10,0 г мегестрола ацетата. Перемешивают массу при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов. Корректируют значение pH добавлением стеариновой кислоты до значения 4,31 при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Общее количество стеариновой кислоты, затраченное на корректировку уровня pH, составило 11 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет. Получают 1001 г трансдермальной композиции со следующими параметрами:

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета;
2. Плотность - 1,10 г/см³;
3. pH 4,29;
4. Содержание мегестрола ацетата 10,64 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 109,21 мг/см³;
6. Содержание пророксана 16,21 мг/см³;
7. Вязкость - 4,5 сП.

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен-поливинилхлорида по 1 мл. Через 2 года хранения параметры препарата следующие:

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса светло-желтого цвета;
2. Плотность - 1,09 г/см³;
3. pH 4,30;
4. Содержание мегестрола ацетата 10,03 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 108,85 мг/см³;
6. Содержание пророксана 15,94 мг/см³;
7. Вязкость - 4,5 сП.

Таким образом, препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение двух лет.

Пример 13 (максимум пророксана).

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой, вносят 394 г 1,2,3-триацетоксипропана,

150 г N,N-диэтилтолуамида, 200 г 1,2-изопропилиден глицерола, 100 г полиоксиэтилированного α -токоферола, 10 г полиоксиэтилированного ланолина, 5 г Д-пантенола, 5 г N-метил-N-(1,2R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)октадеканамида и 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола. Перемешивают массу при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов. Охлаждают при перемешивании до комнатной температуры. Доводят значение pH до 4,29 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой. К полученному раствору добавляют 18 г пророксана, 100 г мелатонина и 10,0 г мегестрола ацетата. Перемешивают массу при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов. Корректируют значение pH добавлением стеариновой кислоты до значения 4,30 при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Общее количество стеариновой кислоты, затраченное на корректировку уровня pH, составило 11 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет. Получают 1004 г трансдермальной композиции со следующими параметрами:

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета;
2. Плотность - 1,11 г/см³;
3. pH 4,30;
4. Содержание мегестрола ацетата 10,97 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 110,21 мг/см³;
6. Содержание пророксана 19,73 мг/см³;
7. Вязкость - 4,5 сП.

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен-поливинилхлорида по 1 мл. Через 2 года хранения параметры препарата следующие:

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса раствор светло-желтого цвета;
2. Плотность - 1,10 г/см³;
3. pH 4,29;
4. Содержание мегестрола ацетата 10,41 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 109,84 мг/см³;
6. Содержание пророксана 19,14 мг/см³;
7. Вязкость - 4,5 сП.

Таким образом, препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение двух лет.

Пример 14 (прогестерон)

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой, вносят 394 г 1,2,3-триацетоксипропана, 150 г N,N-диэтилтолуамида, 200 г 1,2-изопропилиден глицерола, 100 г полиоксиэтилированного α -токоферола, 10 г полиоксиэтилированного ланолина, 5 г Д-пантенола, 5 г N-метил-N-(1,2R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)октадеканамида и 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола. Перемешивают массу при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов. Охлаждают при перемешивании до комнатной температуры. Доводят значение pH до 4,28 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой. К полученному раствору добавляют 10 г пророксана, 100 г мелатонина и 10,0 г прогестерона. Перемешивают массу при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов. Корректируют значение pH добавлением стеариновой кислоты до значения 4,29 при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Общее количество стеариновой кислоты, затраченное на корректировку уровня pH, составило 11 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет. Получают 996 г трансдермальной композиции со следующими параметрами:

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета;
2. Плотность - 1,12 г/см³;
3. pH 4,30;
4. Содержание прогестерона 11,12 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 112,24 мг/см³;
6. Содержание пророксана 11,17 мг/см³;
7. Вязкость - 4,5 сП.

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен-поливинилхлорида по 1 мл. Через 2 года хранения параметры препарата следующие:

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса светло-желтого цвета;
2. Плотность - 1,11 г/см³;
3. pH 4,28;
4. Содержание прогестерона 10,89 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 111,74 мг/см³;
6. Содержание пророксана 11,01 мг/см³;
7. Вязкость - 4,5 сП.

Таким образом, препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках

в течение двух лет.

Пример 15 (оксипрогестеронакапронат).

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой, вносят 394 г 1,2,3-триацетоксипропана, 150 г N,N-диэтилтолуамида, 200 г 1,2-изопропилиден глицерола, 100 г полиоксиэтилированного α -токоферола, 10 г полиоксиэтилированного ланолина, 5 г Д-пантенола, 5 г N-метил-N-(1,2R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)октадеканамида и 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола. Перемешивают массу при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов. Охлаждают при перемешивании до комнатной температуры. Доводят значение pH до 4,30 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой. К полученному раствору добавляют 10 г пророксана, 100 г мелатонина и 10 г оксипрогестеронакапроната. Перемешивают массу при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов. Корректируют значение pH добавлением стеариновой кислоты до значения 4,33 при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Общее количество стеариновой кислоты, затраченное на корректировку уровня pH составило 11 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет. Получают 996 г трансдермальной композиции с следующими параметрами.

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета;
2. Плотность - 1,16 г/см³;
3. pH 4,30;
4. Содержание оксипрогестеронакапроната 11,54 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 115,02 мг/см³;
6. Содержание пророксана 11,35 мг/см³;
7. Вязкость - 4,5 сП.

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен-поливинилхлорида по 1 мл. Через 2 года хранения параметры препарата следующие:

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса светло-желтого цвета;
2. Плотность - 1,13 г/см³;
3. pH 4,26;
4. Содержание оксипрогестеронакапроната 11,13 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 114,43 мг/см³;
6. Содержание пророксана 10,97 мг/см³;
7. Вязкость - 4,5 сП.

Таким образом, препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение 2-х лет.

Пример 16 (дидрогестерон).

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой, вносят 394 г 1,2,3-триацетоксипропана, 150 г N,N-диэтилтолуамида, 200 г 1,2-изопропилиден глицерола, 100 г полиоксиэтилированного α -токоферола, 10 г полиоксиэтилированного ланолина, 5 г Д-пантенола, 5 г N-метил-N-(1,2R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)октадеканамида и 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола. Перемешивают массу при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов. Охлаждают при перемешивании до комнатной температуры. Доводят значение pH до 4,31 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой. К полученному раствору добавляют 10 г пророксана, 100 г мелатонина и 10 г дидрогестерона. Перемешивают массу при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов. Корректируют значение pH добавлением стеариновой кислоты до значения 4,31 при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Общее количество стеариновой кислоты, затраченное на корректировку уровня pH составило 11 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет. Получают 996 г трансдермальной композиции с следующими параметрами.

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета;
2. Плотность - 1,12 г/см³;
3. pH 4,30;
4. Содержание дидрогестерона 11,07 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 112,21 мг/см³;
6. Содержание пророксана 11,14 мг/см³;
7. Вязкость - 4,5 сП.

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен-поливинилхлорида по 1 мл. Через 2 года хранения параметры препарата следующие:

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса раствор светло-желтого цвета;
2. Плотность - 1,11 г/см³;
3. pH 4,27;
4. Содержание дидрогестерона 10,87 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 111,97 мг/см³;

6. Содержание пророксана 10,91 мг/см³

7. Вязкость - 4,5 сП.

Таким образом, препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение 2-х лет.

Пример 17 (прегнин).

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой, вносят 394 г 1,2,3-триацетоксипропана, 150 г N,N-диэтилтолуамида, 200 г 1,2-изопропилиден глицерола, 100 г полиоксиэтилированного α-токоферола, 10 г полиоксиэтилированного ланолина, 5 г Д-пантенола, 5 г N-метил-N-(1,2R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)октадеканамида и 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола. Перемешивают массу при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов. Охлаждают при перемешивании до комнатной температуры. Доводят значение pH до 4,29 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой. К полученному раствору добавляют 10 г пророксана, 100 г мелатонина и 10 г прегнина. Перемешивают массу при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов. Корректируют значение pH добавлением стеариновой кислоты до значения 4,31 при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Общее количество стеариновой кислоты, затраченное на корректировку уровня pH составило 11 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет. Получают 996 г трансдермальной композиции со следующими параметрами.

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета;

2. Плотность - 1,10 г/см³;

3. pH 4,31;

4. Содержание прегнина 10,93 мг/см³;

5. Содержание мелатонина 111,01 мг/см³;

6. Содержание пророксана 10,87 мг/см³

7. Вязкость - 4,5 сП.

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен-поливинилхлорида по 1 мл. Через 2 года хранения параметры препарата следующие:

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса светло-желтого цвета;

2. Плотность - 1,12 г/см³;

3. pH 4,29;

4. Содержание прегнина 10,42 мг/см³;

5. Содержание мелатонина 110,05 мг/см³;

6. Содержание пророксана 10,37 мг/см³

7. Вязкость - 4,5 сП.

Таким образом, препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение 2-х лет

Пример 18 (норэтистерон).

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой, вносят 394 г 1,2,3-триацетоксипропана, 150 г N,N-диэтилтолуамида, 200 г 1,2-изопропилиден глицерола, 100 г полиоксиэтилированного α-токоферола, 10 г полиоксиэтилированного ланолина, 5 г Д-пантенола, 5 г N-метил-N-(1,2R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)октадеканамида и 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола. Перемешивают массу при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов. Охлаждают при перемешивании до комнатной температуры. Доводят значение pH до 4,27 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой. К полученному раствору добавляют 10 г пророксана, 100 г мелатонина и 10 г норэтистерона. Перемешивают массу при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов. Корректируют значение pH добавлением стеариновой кислоты до значения 4,29 при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Общее количество стеариновой кислоты, затраченное на корректировку уровня pH составило 11 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет. Получают 996 г трансдермальной композиции с следующими параметрами.

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета;

2. Плотность - 1,11 г/см³;

3. pH 4,31;

4. Содержание норэтистерона 11,03 мг/см³;

5. Содержание мелатонина 110,57 мг/см³;

6. Содержание пророксана 10,98 мг/см³

7. Вязкость - 4,5 сП.

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен-поливинилхлорида по 1 мл. Через 2 года хранения параметры препарата следующие:

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса светло-желтого цвета;

2. Плотность- 1,11 г/см³;

3. pH 4,33;
4. Содержание норэтистерона 10,73 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 110,02 мг/см³;
6. Содержание пророксана 10,46 мг/см³
7. Вязкость - 4,5 сП.

Таким образом, препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение 2-х лет.

Пример 19 (левоноргестерел).

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой, вносят 394 г 1,2,3-триацетоксипропана, 150 г N,N-диэтилтолуамида, 200 г 1,2-изопропилиден глицерола, 100 г полноксиэтилированного α -токоферола, 10 г полноксиэтилированного ланолина, 5 г Д-пантенола, 5 г N-метил-N-(1,2R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)октадеканамида и 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола. Перемешивают массу при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов. Охлаждают при перемешивании до комнатной температуры. Доводят значение pH до 4,30 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой. К полученному раствору добавляют 10 г пророксана, 100 г мелатонина и 10 г левоноргестерела. Перемешивают массу при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов. Корректируют значение pH добавлением стеариновой кислоты до значения 4,28 при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Общее количество стеариновой кислоты, затраченное на корректировку уровня pH, составило 11 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет. Получают 996 г трансдермальной композиции с следующими параметрами.

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета;
2. Плотность - 1,10 г/см³;
3. pH 4,30;
4. Содержание левоноргестерела 10,86 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 110,99 мг/см³;
6. Содержание пророксана 11,02 мг/см³
7. Вязкость - 4,5 сП.

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен-поливинилхлорида по 1 мл. Через 2 года хранения параметры препарата следующие:

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса светло-желтого цвета;
2. Плотность - 1,11 г/см³;
3. pH 4,29;
4. Содержание левоноргестерела 10,42 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 110,51 мг/см³;
6. Содержание пророксана 10,83 мг/см³
7. Вязкость - 4,5 сП.

Таким образом, препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение 2-х лет.

Пример 20 (аллилэстренол).

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой, вносят 394 г 1,2,3-триацетоксипропана, 150 г N,N-диэтилтолуамида, 200 г 1,2-изопропилиден глицерола, 100 г полноксиэтилированного α -токоферола, 10 г полноксиэтилированного ланолина, 5г Д-пантенола, 5 г N-метил-N-(1,2R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)октадеканамида и 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола. Перемешивают массу при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов. Охлаждают при перемешивании до комнатной температуры. Доводят значение pH до 4,29 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой. К полученному раствору добавляют 10 г пророксана, 100 г мелатонина и 10 г аллилэстренола. Перемешивают массу при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов. Корректируют значение pH добавлением стеариновой кислоты до значения 4,32 при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Общее количество стеариновой кислоты, затраченное на корректировку уровня pH, составило 11 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет. Получают 996 г трансдермальной композиции с следующими параметрами.

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета;
2. Плотность - 1,12 г/см³;
3. pH 4,31;
4. Содержание аллилэстренола 11,12 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 112,31 мг/см³;
6. Содержание пророксана 11,19 мг/см³
7. Вязкость - 4,5 сП.

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен-поливинилхлорида по 1 мл. Через 2 года хра-

нения параметры препарата следующие.

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса светло-желтого цвета;
2. Плотность - 1,10 г/см³;
3. pH 4,30;
4. Содержание аллилэстренола 10,80 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 112,07 мг/см³;
6. Содержание пророксана 10,84 мг/см³;
7. Вязкость - 4,5сП.

Таким образом, препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение 2-х лет.

Пример 21 (линестренол).

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой, вносят 394 г 1,2,3-триацетоксипропана, 150 г N,N-диэтилтолуамида, 200 г 1,2-изопропилиден глицерола, 100 г полиоксиэтилированного α-токоферола, 10 г полиоксиэтилированного ланолина, 5 г Д-пантенола, 5 г N-метил-N-(1,2R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)октадеканамида и 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола. Перемешивают массу при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов. Охлаждают при перемешивании до комнатной температуры. Доводят значение pH до 4,29 добавлением стеариновой кислоты при контроле тонометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой. К полученному раствору добавляют 10 г пророксана, 100 г мелатонина и 10 г линестренола. Перемешивают массу при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов. Корректируют значение pH добавлением стеариновой кислоты до значения 4,31 при контроле тонометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Общее количество стеариновой кислоты, затраченное на корректировку уровня pH, составило 11 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет. Получают 996 г трансдермальной композиции с следующими параметрами.

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета;
2. Плотность - 1,10 г/см³;
3. pH 4,33;
4. Содержание линестренола 10,87 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 110,04 мг/см³;
6. Содержание пророксана 10,91 мг/см³;
7. Вязкость - 4,5 сП.

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен-поливинилхлорида по 1 мл. Через 2 года хранения параметры препарата следующие:

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса светло-желтого цвета;
2. Плотность - 1,11 г/см³;
3. pH 4,31;
4. Содержание линестренола 10,47 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 109,78 мг/см³;
6. Содержание пророксана 10,75 мг/см³;
7. Вязкость - 4,5 сП.

Таким образом, препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение 2-х лет.

Пример 22 (ацетомепрегнол).

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой, вносят 394 г 1,2,3-триацетоксипропана, 150 г N,N-диэтилтолуамида, 200 г 1,2-изопропилиден глицерола, 100 г полиоксиэтилированного α-токоферола, 10 г полиоксиэтилированного ланолина, 5 г Д-пантенола, 5 г N-метил-N-(1,2R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)октадеканамида и 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола. Перемешивают массу при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов. Охлаждают при перемешивании до комнатной температуры. Доводят значение pH до 4,28 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой. К полученному раствору добавляют 10 г пророксана, 100 г мелатонина и 10 г ацетомепрегнола. Перемешивают массу при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов. Корректируют значение pH добавлением стеариновой кислоты до значения 4,32 при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Общее количество стеариновой кислоты, затраченное на корректировку уровня pH, составило 11 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет. Получают 996 г трансдермальной композиции с следующими параметрами.

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета;
2. Плотность - 1,09 г/см³;
3. pH 4,30;
4. Содержание ацетомепрегнола 10,82 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 109,31 мг/см³;

6. Содержание пророксана 10,80 мг/см³

7. Вязкость - 4,5 сП.

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен-поливинилхлорида по 1 мл. Через 2 года хранения параметры препарата следующие:

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса светло-желтого цвета;

2. Плотность - 1,11 г/см³;

3. pH 4,29;

4. Содержание ацетомепрегнола 10,12 мг/см³;

5. Содержание мелатонина 109,04 мг/см³;

6. Содержание пророксана 10,54 мг/см³

7. Вязкость - 4,5 сП.

Таким образом, препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение 2-х лет

Пример 23 (гестоден, пировиноградная к-та).

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой, вносят 404 г 1,2,3-триацетоксипропана, 150 г N,N-диэтилтолуамида, 200 г 1,2-изопропилиден глицерола, 100 г полиоксиэтилированного α-токоферола, 10 г полиоксиэтилированного ланолина, 5 г Д-пантенола, 5 г N-метил-N-(1,2R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)октадеканамида и 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола. Перемешивают массу при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов. Охлаждают при перемешивании до комнатной температуры. Доводят значение pH до 4,28 добавлением пировиноградной кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой. К полученному раствору добавляют 10 г пророксана, 100 г мелатонина и 10 г гестодена. Перемешивают массу при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов. Корректируют значение pH добавлением пировиноградной кислоты до значения 4,33 при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Общее количество пировиноградной кислоты, затраченное на корректировку уровня pH, составило 1,1 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор немного мутнеет. Получают 996 г трансдермальной композиции со следующими параметрами.

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета;

2. Плотность - 1,11 г/см³;

3. pH 4,31;

4. Содержание гестодена 11,02 мг/см³;

5. Содержание мелатонина 110,91 мг/см³;

6. Содержание пророксана 10,98 мг/см³

7. Вязкость - 4,5 сП.

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен-поливинилхлорида по 1 мл. Через 2 года хранения параметры препарата следующие:

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса светло-желтого цвета;

2. Плотность - 1,10 г/см³;

3. pH 4,28;

4. Содержание гестодена 10,72 мг/см³;

5. Содержание мелатонина 109,74 мг/см³;

6. Содержание пророксана 10,21 мг/см³

7. Вязкость - 4,5 сП.

Таким образом, препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение 2-х лет.

Пример 24 (диенгест).

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой, вносят 394 г 1,2,3-триацетоксипропана, 150 г N,N-диэтилтолуамида, 200 г 1,2-изопропилиден глицерола, 100 г полиоксиэтилированного α-токоферола, 10 г полиоксиэтилированного ланолина, 5 г Д-пантенола, 5 г N-метил-N-(1,2R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)октадеканамида и 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола. Перемешивают массу при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов. Охлаждают при перемешивании до комнатной температуры. Доводят значение pH до 4,30 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой. К полученному раствору добавляют 10 г пророксана, 100 г мелатонина и 10 г диенгеста. Перемешивают массу при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов. Корректируют значение pH добавлением стеариновой кислоты до значения 4,28 при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Общее количество стеариновой кислоты, затраченное на корректировку уровня pH, составило 11 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет. Получают 996 г трансдермальной композиции с следующими параметрами.

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета;

2. Плотность - 1,09 г/см³;

3. pH 4,29;
4. Содержание диеногеста 10,87 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 109,13 мг/см³;
6. Содержание пророксана 10,61 мг/см³
7. Вязкость - 4,5 сП.

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен-поливинилхлорида по 1 мл. Через 2 года хранения параметры препарата следующие.

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса светло-желтого цвета;
2. Плотность - 1,08 г/см³;
3. pH 4,31;
4. Содержание диеногеста 10,42 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 108,86 мг/см³;
6. Содержание пророксана 10,11 мг/см³
7. Вязкость - 4,5 сП.

Таким образом, препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение 2-х лет.

Пример 25 (дроспиренон, стеариновая кислота + янтарная кислота).

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой, вносят 394 г 1,2,3-триацетоксипропана, 150 г N,N-диэтилтолуамида, 200 г 1,2-изопропилиден глицерола, 100 г полиоксиэтилированного α-токоферола, 10 г полиоксиэтилированного ланолина, 5 г Д-пантенола, 5 г N-метил-N-(1,2R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)октадеканамида и 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола. Перемешивают массу при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов. Охлаждают при перемешивании до комнатной температуры. Доводят значение pH до 4,25 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой. К полученному раствору добавляют 10 г пророксана, 100 г мелатонина и 10 г дроспиренона. Перемешивают массу при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов. Корректируют значение pH добавлением янтарной кислоты до значения 4,26 при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Общее количество стеариновой кислоты, затраченное на корректировку уровня pH, составило 10,0 г, янтарной кислоты - 160 мг. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет. Получают 996 г трансдермальной композиции с следующими параметрами.

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета;
2. Плотность - 1,10 г/см³;
3. pH 4,28;
4. Содержание дроспиренона 10,92 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 110,14 мг/см³;
6. Содержание пророксана 10,85 мг/см³
7. Вязкость - 4,5 сП.

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен-поливинилхлорида по 1 мл. Через 2 года хранения параметры препарата следующие:

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса светло-желтого цвета;
2. Плотность - 1,09 г/см³;
3. pH 4,26;
4. Содержание дроспиренона 10,12 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 109,94 мг/см³;
6. Содержание пророксана 10,31 мг/см³
7. Вязкость - 4,5 сП.

Таким образом, препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение 2-х лет.

Пример 26 (гестоноронакапронат).

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой, вносят 394 г 1,2,3-триацетоксипропана, 150 г N,N-диэтилтолуамида, 200 г 1,2-изопропилиден глицерола, 100 г полноксиэтилированного α-токоферола, 10 г полноксиэтилированного ланолина, 5 г Д-пантенола, 5 г N-метил-N-(1,2R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)октадеканамида и 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола. Перемешивают массу при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов. Охлаждают при перемешивании до комнатной температуры. Доводят значение pH до 4,31 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой. К полученному раствору добавляют 10 г пророксана, 100 г мелатонина и 10 г гестоноронакапроната. Перемешивают массу при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов. Корректируют значение pH добавлением стеариновой кислоты до значения 4,32 при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Общее количество стеариновой кислоты, затраченное на корректировку уровня pH, составило 11 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет. Получают 996 г трансдермальной

композиции с следующими параметрами.

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета;
2. Плотность - $1,12 \text{ г/см}^3$;
3. pH 4,29;
4. Содержание гестоноронакапроната $11,03 \text{ мг/см}^3$;
5. Содержание мелатонина $112,37 \text{ мг/см}^3$;
6. Содержание пророксана $11,16 \text{ мг/см}^3$;
7. Вязкость - 4,5 сП.

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен-поливинилхлорида по 1 мл. Через 2 года хранения параметры препарата следующие:

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса светло-желтого цвета;
2. Плотность - $1,10 \text{ г/см}^3$;
3. pH 4,32;
4. Содержание гестоноронакапроната $10,12 \text{ мг/см}^3$;
5. Содержание мелатонина $109,94 \text{ мг/см}^3$;
6. Содержание пророксана $10,31 \text{ мг/см}^3$;
7. Вязкость - 4,5 сП.

Таким образом, препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение 2-х лет.

Пример 27 (медроксипрогестерон).

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой, вносят 394 г 1,2,3-триацетоксипропана, 150 г N,N-диэтилтолуамида, 200 г 1,2-изопропилиден глицерола, 100 г полиоксиэтилированного α -токоферола, 10 г полиоксиэтилированного ланолина, 5 г Д-пантенола, 5 г N-метил-N-(1,2R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)октадеканамида и 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола. Перемешивают массу при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов. Охлаждают при перемешивании до комнатной температуры. Доводят значение pH до 4,33 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением $> 2 \text{ ГОм}$. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой. К полученному раствору добавляют 10 г пророксана, 100 г мелатонина и 10 г медроксипрогестерона. Перемешивают массу при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов. Корректируют значение pH добавлением стеариновой кислоты до значения 4,35 при контроле ионометром с входным сопротивлением $> 2 \text{ ГОм}$. Общее количество стеариновой кислоты, затраченное на корректировку уровня pH составило 11 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет. Получают 996 г трансдермальной композиции с следующими параметрами.

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета;
2. Плотность - $1,11 \text{ г/см}^3$;
3. pH 4,34;
4. Содержание медроксипрогестерона $11,01 \text{ мг/см}^3$;
5. Содержание мелатонина $111,24 \text{ мг/см}^3$;
6. Содержание пророксана $11,10 \text{ мг/см}^3$;
7. Вязкость - 4,5 сП.

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен-поливинилхлорида по 1 мл. Через 2 года хранения параметры препарата следующие:

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса светло-желтого цвета;
2. Плотность - $1,09 \text{ г/см}^3$;
3. pH 4,32;
4. Содержание медроксипрогестерона $10,54 \text{ мг/см}^3$;
5. Содержание мелатонина $110,83 \text{ мг/см}^3$;
6. Содержание пророксана $10,77 \text{ мг/см}^3$;
7. Вязкость - 4,5 сП.

Таким образом, препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение 2-х лет.

Пример 28 (мепрегнола ацетат).

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой, вносят 394 г 1,2,3-триацетоксипропана, 150 г N,N-диэтилтолуамида, 200 г 1,2-изопропилиден глицерола, 100 г полиоксиэтилированного α -токоферола, 10 г полиоксиэтилированного ланолина, 5 г Д-пантенола, 5 г N-метил-N-(1,2R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)октадеканамида и 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола. Перемешивают массу при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов. Охлаждают при перемешивании до комнатной температуры. Доводят значение pH до 4,30 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением $> 2 \text{ ГОм}$. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой. К полученному раствору добавляют 10 г пророксана, 100 г мелатонина и 10 г мепрегнола ацетата. Перемешивают массу при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов. Корректируют значение pH добавле-

нием стеариновой кислоты до значения 4,28 при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Общее количество стеариновой кислоты, затраченное на корректировку уровня pH составило 11 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет. Получают 996 г трансдермальной композиции с следующими параметрами.

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета;
2. Плотность - $1,08 \text{ г/см}^3$;
3. pH 4,32;
4. Содержание мепрегенола ацетата $10,61 \text{ мг/см}^3$;
5. Содержание мелатонина $108,19 \text{ мг/см}^3$;
6. Содержание пророксана $10,73 \text{ мг/см}^3$;
7. Вязкость - 4,5 сП.

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен-поливинилхлорида по 1 мл. Через 2 года хранения параметры препарата следующие:

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса светло-желтого цвета;
2. Плотность - $1,10 \text{ г/см}^3$;
3. pH 4,29;
4. Содержание мепрегенола ацетата $10,45 \text{ мг/см}^3$;
5. Содержание мелатонина $108,01 \text{ мг/см}^3$;
6. Содержание пророксана $10,57 \text{ мг/см}^3$;
7. Вязкость - 4,5 сП.

Таким образом, препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение 2-х лет.

Пример 29 (бутират мепрегенола ацетата).

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой, вносят 394 г 1,2,3-триацетоксипропана, 150 г N,N-диэтилтолуамида, 200 г 1,2-изопропилиден глицерола, 100 г полиоксиэтилированного α -токоферола, 10 г полиоксиэтилированного ланолина, 5 г Д-пантенола, 5 г N-метил-N-(1,2R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)октадеканамида и 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола. Перемешивают массу при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов. Охлаждают при перемешивании до комнатной температуры. Доводят значение pH до 4,33 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой. К полученному раствору добавляют 10 г пророксана, 100 г мелатонина и 10 г бутирата мепрегенола ацетата. Перемешивают массу при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов. Корректируют значение pH добавлением стеариновой кислоты до значения 4,30 при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Общее количество стеариновой кислоты, затраченное на корректировку уровня pH составило 11 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет. Получают 996 г трансдермальной композиции с следующими параметрами.

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета;
2. Плотность - $1,10 \text{ г/см}^3$;
3. pH 4,31;
4. Содержание бутирата мепрегенола ацетата $10,71 \text{ мг/см}^3$;
5. Содержание мелатонина $110,21 \text{ мг/см}^3$;
6. Содержание пророксана $10,97 \text{ мг/см}^3$;
7. Вязкость - 4,5 сП.

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен-поливинилхлорида по 1 мл. Через 2 года хранения параметры препарата следующие:

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса светло-желтого цвета;
2. Плотность - $1,09 \text{ г/см}^3$;
3. pH 4,28;
4. Содержание бутирата мепрегенола ацетата $10,14 \text{ мг/см}^3$;
5. Содержание мелатонина $109,97 \text{ мг/см}^3$;
6. Содержание пророксана $10,48 \text{ мг/см}^3$;
7. Вязкость - 4,5 сП.

Таким образом, препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение 2-х лет.

Пример 30 (гемисукцинат мепрегенола ацетата).

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой, вносят 394 г 1,2,3-триацетоксипропана, 150 г N,N-диэтилтолуамида, 200 г 1,2-изопропилиден глицерола, 100 г полиоксиэтилированного α -токоферола, 10 г полиоксиэтилированного ланолина, 5 г Д-пантенола, 5 г N-метил-N-(1,2R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)октадеканамида и 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола. Перемешивают массу при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов. Охлаждают при перемешивании до комнатной температуры. Доводят значение pH до 6,0 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионо-

метром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой. К полученному раствору добавляют 10 г пророксана, 100 г мелатонина и 10 г гемисукцинатамепрегенола ацетата. Перемешивают массу при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов. Корректируют значение pH добавлением стеариновой кислоты до значения 6,0 при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Общее количество стеариновой кислоты, затраченное на корректировку уровня pH составило 8,8 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет. Получают 996 г трансдермальной композиции с следующими параметрами.

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета;
2. Плотность - $1,09 \text{ г/см}^3$;
3. pH 6,0;
4. Содержание гемисукцинатамепрегенола ацетата $10,64 \text{ мг/см}^3$;
5. Содержание мелатонина $109,12 \text{ мг/см}^3$;
6. Содержание пророксана $10,77 \text{ мг/см}^3$
7. Вязкость - 4,5 сП.

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен-поливинилхлорида по 1 мл. Через 2 года хранения параметры препарата следующие:

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса светло-желтого цвета;
2. Плотность - $1,10 \text{ г/см}^3$;
3. pH 6,02;
4. Содержание гемисукцинатамепрегенола ацетата $10,34 \text{ мг/см}^3$;
5. Содержание мелатонина $108,92 \text{ мг/см}^3$;
6. Содержание пророксана $10,36 \text{ мг/см}^3$
7. Вязкость - 4,5 сП.

Таким образом, препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение 2-х лет.

Пример 31 (спрей для медицины).

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой, вносят 266 г 1,2,3-триацетоксипропана, 150 г N,N-диэтилтолуамида, 200 г 1,2-изопропилиден глицерола, 100 г полиоксиэтилированного α -токоферола, 10 г полиоксиэтилированного ланолина, 5 г Д-пантенола, 5 г N-метил-N-(1,2R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)октадеканамида и 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола. Перемешивают массу при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов. Охлаждают при перемешивании до комнатной температуры. Доводят значение pH до 4,31 добавлением миристиновой кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой. К полученному раствору добавляют 20 г пророксана, 200 г мелатонина и 20 г мегестрола ацетата. Перемешивают при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов. Добавляют 0,2 г отдушки "Лимонный букет". Корректируют значение pH добавлением миристиновой кислоты до значения 4,34 при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Общее количество миристиновой кислоты, затраченное на корректировку уровня pH составило 22 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет. Получают 997 г трансдермальной композиции со следующими параметрами.

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета с приятным ароматом;
2. Плотность - $1,15 \text{ г/см}^3$;
3. pH 4,40;
4. Содержание мегестрола ацетата $22,42 \text{ мг/см}^3$;
5. Содержание мелатонина $229,91 \text{ мг/см}^3$;
6. Содержание пророксана $22,84 \text{ мг/см}^3$
7. Вязкость - 4,6 сП.

Препарат расфасовывают во флаконы объемом 10 мл, снабженные механическим распыляющим устройством. Через 2 года хранения параметры препарата следующие:

1. Описание подвижная мутная жидкая масса светло-желтого цвета с приятным ароматом;
2. Плотность - $1,14 \text{ г/см}^3$;
3. pH 4,33;
4. Содержание мегестрола ацетата $21,87 \text{ мг/см}^3$;
5. Содержание мелатонина $229,11 \text{ мг/см}^3$;
6. Содержание пророксана $22,43 \text{ мг/см}^3$
7. Вязкость - 4,6 сП.

Таким образом, препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных флаконах в течение 2-х лет

Пример 32 (без пророксана).

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой, вносят 411 г 1,2,3-триацетоксипропана, 150 г N,N-диэтилтолуамида, 200 г 1,2-изопропилиден глицерола, 100 г полиоксиэтилированного α -токоферола, 10 г полиоксиэтилированного ланолина, 5 г Д-пантенола, 5 г N-метил-N-(1,2R,3R,4R,5S-

пентагидроксигексил)октадеканамида и 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола. Перемешивают массу при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов. Охлаждают при перемешивании до комнатной температуры. Доводят значение pH до 4,30 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой. К полученному раствору добавляют 100 г мелатонина и 10 г мегестрола ацетата. Перемешивают массу при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов. Корректируют значение pH добавлением стеариновой кислоты до значения 4,25 при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Общее количество стеариновой кислоты, затраченное на корректировку уровня pH составило 4 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет. Получают 995 г трансдермальной композиции с следующими параметрами.

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета;
2. Плотность - 1,13 г/см³;
3. pH 4,33;
4. Содержание мегестрола ацетата 11,12 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 112,78 мг/см³;
6. Вязкость - 4,6 сП.

Препарат расфасован в пипетки из полипропилен-поливинилхлорида по 1 мл.

Пример 33 (неселективный α -адреноблокатор - тропафен).

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой, вносят 389 г 1,2,3-триацетоксипропана, 150 г N,N-диэтилтолуамида, 200 г 1,2-изопропилиден глицерола, 100 г полиоксиэтилированного α -токоферола, 10 г полиоксиэтилированного ланолина, 5 г Д-пантенола, 5 г N-метил-N-(1,2R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)октадеканамида и 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола. Перемешивают массу при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов. Охлаждают при перемешивании до комнатной температуры. Доводят значение pH до 4,28 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой. К полученному раствору добавляют 15 г тропафена, 100 г мелатонина и 10 г мегестрола ацетата. Перемешивают массу при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов. Корректируют значение pH добавлением стеариновой кислоты до значения 4,31 при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Общее количество стеариновой кислоты, затраченное на корректировку уровня pH составило 9 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет. Получают 994 г трансдермальной композиции с следующими параметрами.

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета;
2. Плотность - 1,12 г/см³;
3. pH 4,33;
4. Содержание мегестрола ацетата 11,08 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 112,58 мг/см³;
6. Содержание тропафена 16,18 мг/см³;
7. Вязкость - 4,6 сП.

Препарат расфасован в пипетки из полипропилен-поливинилхлорида по 1 мл.

Пример 34 (селективный α -адреноблокатор - празозин).

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой, вносят 401 г 1,2,3-триацетоксипропана, 150 г N,N-диэтилтолуамида, 200 г 1,2-изопропилиден глицерола, 100 г полиоксиэтилированного α -токоферола, 10 г полиоксиэтилированного ланолина, 5 г Д-пантенола, 5 г N-метил-N-(1,2R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)октадеканамида и 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола. Перемешивают массу при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов. Охлаждают при перемешивании до комнатной температуры. Доводят значение pH до 4,30 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой. К полученному раствору добавляют 2,5 г празозина, 100 г мелатонина и 10 г мегестрола ацетата. Перемешивают массу при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов. Корректируют значение pH добавлением стеариновой кислоты до значения 4,28 при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Общее количество стеариновой кислоты, затраченное на корректировку уровня pH составило 11 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет. Получают 996 г трансдермальной композиции с следующими параметрами.

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета;
2. Плотность - 1,10 г/см³;
3. pH 4,31;
4. Содержание мегестрола ацетата 11,03 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 112,41 мг/см³;
6. Содержание празозина 2,41 мг/см³;
7. Вязкость - 4,6 сП.

Препарат расфасован в пипетки из полипропилен-поливинилхлорида по 1 мл.

Пример 35 (Изучение влияния препаратов: с пророксаном, без пророксана, с тропafenом, с празо-зином).

Изучение влияния препаратов, приготовленных по примерам 1, 32, 33 и 34 проводили на 25 половозрелых клинически здоровых кошках в возрасте 2-5 лет, разделенных на 5 групп по 5 особей в каждой. Кормление проводилось на стандартном рационе с использованием сухих кормов и консервов и достаточным количеством питьевой воды. Препараты наносили однократно в дозе 1 мл на особь на неповрежденную кожу вдоль позвоночника между лопатками.

I группа получала препарат по примеру 1,

II группа - препарат по примеру 32,

III группа - препарат по примеру 33,

IV группа - препарат по примеру 34.

Контрольной группе никаких препаратов не применяли.

Препарат применяли животным, находящимся в первые дни эструса, о чем свидетельствовали значения эстрадиола и прогестерона в крови животных.

В ходе эксперимента проводилось изучение содержания эстрадиола и прогестерона в крови подопытных животных.

Определение содержания эстрадиола в крови животных проводили радиоиммунным хемилюминисцентным методом. Отбор венозной крови производили перед утренним кормлением в количестве 1-2 мл через 0, 60 и 90 мин после внутривенного введения гонадотропин-высвобождающего гормона в дозе 0,02-0,03 мкг/кг. Образцы крови хранили в холодильнике. Из образцов цельной крови готовили сыворотку.

Определение содержания прогестерона в крови животных проводили радиоиммунологическим методом. Отбор венозной крови проводили перед утренним кормлением в количестве 1-3 мл. Образцы крови хранили в холодильнике. Из образцов цельной крови готовили сыворотку.

Результаты исследований

Результаты исследования представлены в табл. 10 и 11.

Таблица 10. Содержание эстрадиола в крови пг/мл

Группа	№ п/п	До	Через 1 месяц	Через 2 месяца	Через 3 месяца	Через 4 месяца	Через 5 месяцев	Через 6 месяцев
Контроль	1	87,7	78,1	84,6	86,7	97,5	92,0	92,5
	2	92,2	85,1	86,5	82,7	98,6	87,3	89,9
	3	81,3	92,9	87,5	84,1	69,8	75,0	66,9
	4	78,6	81,9	87,6	87,1	68,3	67,3	86,6
	5	85,0	89,7	91,2	87,6	78,3	84,0	97,5
I группа	1	73,6	12,4	10,7	11,6	12,7	10,1	13,2
	2	91,6	10,1	12,4	11,3	11,9	10,8	12,9
	3	94,7	13,2	12,8	13,4	13,8	13,5	14,8
	4	81,7	14,1	13,7	12,6	13,1	13,4	13,6
	5	82,9	11,3	12,4	12,3	11,2	12,8	13,1
II группа	1	87,5	28,4	78,8	69,9	76,6	77,6	89,0
	2	68,3	32,3	93,1	68,3	82,9	79,5	85,0
	3	92,0	26,1	71,7	82,5	98,1	73,0	92,4
	4	97,5	26,6	85,5	86,5	84,6	71,6	96,5
	5	78,3	28,8	72,4	88,7	89,0	69,7	72,0
III группа	1	91,2	21,2	76,4	79,4	96,7	78,5	74,3
	2	68,3	27,6	67,4	74,9	85,4	87,3	81,7
	3	86,5	25,6	72,0	88,0	83,4	86,4	78,6
	4	87,7	30,0	67,0	71,7	80,3	81,0	95,0
	5	86,6	21,7	72,2	72,5	92,8	73,5	84,6
IV Группа	1	90,7	24,1	82,5	96,1	87,8	77,8	88,1
	2	87,8	21,3	71,9	72,1	70,0	86,2	80,3
	3	89,8	20,8	89,1	83,9	80,0	81,1	79,8
	4	90,5	33,6	74,0	78,7	91,1	96,4	72,6
	5	88,2	21,2	83,4	95,3	98,0	75,2	93,0

Таблица 11. Содержание прогестерона в крови нмоль/мл

Группа	№ п/п	До	Через 1 месяц	Через 2 месяца	Через 3 месяца	Через 4 месяца	Через 5 месяцев	Через 6 месяцев
Контроль	1	6,78	8,51	14,61	8,97	7,58	5,81	6,47
	2	10,17	8,46	8,39	11,73	9,87	8,48	6,34
	3	11,89	8,79	7,05	14,08	6,22	10,39	6,06
	4	7,44	10,52	7,91	18,48	6,41	19,03	8,23
I группа	5	7,86	14,20	7,26	15,26	7,22	14,98	7,06
	1	12,68	1,27	1,30	1,05	1,18	1,24	1,01
	2	6,85	1,31	1,34	0,98	1,11	1,02	1,36
	3	9,82	0,75	0,92	1,07	1,34	1,17	1,09
	4	8,67	1,21	1,34	0,97	0,78	1,02	1,28
II группа	5	14,88	1,07	0,88	0,85	0,91	1,15	1,06
	1	7,48	1,47	7,21	8,18	7,39	6,48	11,61
	2	8,95	1,08	9,46	11,03	11,74	11,17	10,14
	3	8,15	1,35	9,39	6,11	8,45	8	6,97
	4	10,18	0,87	8,82	10,47	9,02	10,53	11,15
III группа	5	9,54	1,31	6,15	11,25	11,2	6,66	9,23
	1	10,08	0,99	11,92	9,74	9,96	6,43	9,81
	2	10,31	1,02	10,39	6,15	6,45	7,22	10,59
	3	9,87	0,93	10,48	6,54	7,5	9,24	9,34
	4	11,99	0,88	6,03	6,92	7,36	8,12	6,44
IV группа	5	10,20	0,98	11,47	8,47	10,11	7,41	11,66
	1	8,81	0,83	10,3	7,14	8,07	9,3	11,7
	2	7,77	1,03	10,18	8,29	9,64	6,38	7,2
	3	9,31	1,34	10,26	10,81	11	12	9,71
	4	9,35	1,12	10,17	8,39	9,49	8,53	8,88
	5	10,37	1,22	10,05	6,31	6,53	8,24	7,31

Вывод: из представленных результатов видно, что применение препарата по примеру 1 оказывает регулирующее воздействие на половое поведение, снижая уровень эстрадиола и прогестерона до базального уровня, соответствующего уровню анэструса на срок до 6-и месяцев. Применение препаратов по примерам 32, 33 и 34 также снижает уровни исследуемых гормонов до базального уровня, однако только на промежуток на 1 месяц, после чего их концентрации повышаются до уровня, соответствующего периоду проэструса. При применении препаратов по примерам 32, 33 и 34 отмечается угнетение животных и гипотония.

Пример 36 (бутироксан).

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой, вносят 394 г 1,2,3-триацетоксипропана, 150 г N,N-диэтилтолуамида, 200 г 1,2-изопропилиден глицерола, 100 г полноксипропилированного α -токоферола, 10 г полиоксипропилированного ланолина, 5 г Д-пантенола, 5 г N-метил-N-(1,2R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)октадеканамида и 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола. Перемешивают массу при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов. Охлаждают при перемешивании до комнатной температуры. Доводят значение pH до 4,00 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой. К полученному раствору добавляют 10 г бутироксана, 100 г мелатонина и 10 г мегестрола ацетата. Перемешивают массу при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов. Корректируют значение pH добавлением стеариновой кислоты до значения 4,00 при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Общее количество стеариновой кислоты, затраченное на корректировку уровня pH составило 11 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет. Получают 996 г трансдермальной композиции со следующими параметрами.

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета;
2. Плотность - 1,12 г/см³;
3. pH 4,01;
4. Содержание мегестрола ацетата 11,06 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 111,24 мг/см³;

6. Содержание бутироксана 11,01 мг/см³

7. Вязкость - 4,6 сП.

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен-поливинилхлорида по 1 мл. Через 2 года хранения параметры препарата следующие:

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса светло-желтого цвета;

2. Плотность - 1,10 г/см³;

3. pH 4,05;

4. Содержание мегестрола ацетата 10,21 мг/см³;

5. Содержание мелатонина 110,48 мг/см³;

6. Содержание бутироксана 10,82 мг/см³

7. Вязкость - 4,6 сП.

Таким образом, препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение 2-х лет.

Пример 37 (пророксан+бутироксан).

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой, вносят 394 г 1,2,3-триацетоксипропана, 150 г N,N-диэтилтолуамида, 200 г 1,2-изопропилиден глицерола, 100 г полиоксиэтилированного α-токоферола, 10 г полиоксиэтилированного ланолина, 5 г Д-пантенола, 5 г N-метил-N-(1,2R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)октадеканамида и 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола. Перемешивают массу при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов. Охлаждают при перемешивании до комнатной температуры. Доводят значение pH до 4,40 добавлением стеариновой кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой. К полученному раствору добавляют 5 г бутироксана, 5 г пророксана, 100 г мелатонина и 10 г мегестрола ацетата. Перемешивают массу при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов. Корректируют значение pH добавлением стеариновой кислоты до значения 4,33 при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Общее количество стеариновой кислоты, затраченное на корректировку уровня pH составило 11 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет. Получают 995 г трансдермальной композиции с следующими параметрами.

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета;

2. Плотность - 1,10 г/см³;

3. pH 4,31;

4. Содержание мегестрола ацетата 11,07 мг/см³;

5. Содержание мелатонина 111,05 мг/см³;

6. Содержание пророксана 5,40 мг/см³

7. Содержание бутироксана 5,31 мг/см³

8. Вязкость - 4,6 сП.

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен-поливинилхлорида по 1 мл. Через 2 года хранения параметры препарата следующие:

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса светло-желтого цвета;

2. Плотность - 1,10 г/см³;

3. pH 4,38;

4. Содержание мегестрола ацетата 10,41 мг/см³;

5. Содержание мелатонина 110,74 мг/см³;

6. Содержание пророксана 5,21 мг/см³

7. Содержание бутироксана 5,18 мг/см³

8. Вязкость - 4,6 сП.

Таким образом, препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение 2-х лет.

Пример 38 (pH > 6).

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой, вносят 394 г 1,2,3-триацетоксипропана, 150 г N,N-диэтилтолуамида, 200 г 1,2-изопропилиден глицерола, 100 г полнооксиэтилированного α-токоферола, 10 г полнооксиэтилированного ланолина, 5 г Д-пантенола, 5 г N-метил-N-(1,2R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)октадеканамида и 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола. Перемешивают массу при подогреве до 60°C до полного растворения компонентов. Охлаждают при перемешивании до комнатной температуры. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой. К полученному раствору добавляют 10 г пророксана, 100 г мелатонина и 10 г мегестрола ацетата. Перемешивали при подогреве до 40°C до полного растворения компонентов. Значение pH при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм составило 8,51. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет. Получают 980 г трансдермальной композиции со следующими параметрами.

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета;

2. Плотность - 1,11 г/см³;

3. pH 8,54;

4. Содержание мегестрола ацетата 11,20 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 111,81 мг/см³;
6. Содержание пророксана 11,23 мг/см³
7. Вязкость - 4,6 сП.

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен-поливинилхлорида по 1 мл. Через 2 года хранения параметры препарата следующие:

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса светло-желтого цвета;
2. Плотность - 1,12 г/см³;
3. pH 8,50;
4. Содержание мегестрола ацетата 4,31 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 110,74 мг/см³;
6. Содержание пророксана 5,18 мг/см³
7. Вязкость - 4,6 сП.

Таким образом, при pH выше 6 препарат не стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение 2-х лет.

Пример 39 (pH < 4).

В химический стакан объемом 2 л, снабженный мешалкой, вносят 394 г 1,2,3-триацетоксипропана, 150 г N,N-диэтилтолуамида, 200 г 1,2-изопропилиден глицерола, 100 г полиоксиэтилированного α-токоферола, 10 г полиоксиэтилированного ланолина, 5 г Д-пантенола, 5 г N-метил-N-(1,2R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)октадеканамида и 1 г 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиола. Перемешивают массу при нагреве до 60°C до полного растворения компонентов. Охлаждают при перемешивании до комнатной температуры. Доводят значение pH до 3,13 добавлением трихлоруксусной кислоты при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Оборачивают стакан непрозрачной фольгой. К полученному раствору добавляют 5 г бутироксана, 5 г пророксана, 100 г мелатонина и 10 г мегестрола ацетата. Перемешивают массу при нагреве до 40°C до полного растворения компонентов. Корректируют значение pH добавлением трихлоруксусной кислоты до значения 3,02 при контроле ионометром с входным сопротивлением > 2 ГОм. Общее количество трихлоруксусной кислоты, затраченное на корректировку уровня pH, составило 5 г. При охлаждении до комнатной температуры раствор мутнеет. Получают 989 г трансдермальной композиции с следующими параметрами.

1. Описание - подвижная жидкая мутная масса желтого цвета;
2. Плотность - 1,15 г/см³;
3. pH 3,08;
4. Содержание мегестрола ацетата 11,50 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 114,31 мг/см³;
6. Содержание пророксана 11,39 мг/см³
7. Вязкость - 4,6 сП.

Препарат расфасовывают в пипетки из полипропилен-поливинилхлорида по 1 мл. Через 2 года хранения параметры препарата следующие:

1. Описание - подвижная мутная жидкая масса светло-желтого цвета;
2. Плотность - 1,12 г/см³;
3. pH 3,10;
4. Содержание мегестрола ацетата 11,41 мг/см³;
5. Содержание мелатонина 114,21 мг/см³;
6. Содержание пророксана 11,25 мг/см³
7. Вязкость - 4,6 сП.

Таким образом, при pH ниже 4 препарат стабилен при хранении в естественных условиях в полимерных пипетках в течение 2-х лет.

При исследовании на животных у опытных групп наблюдалось сильное устойчивое покраснение кожного покрова в месте нанесения препарата, что вызывало образование кожной складки толщиной 0,3 мм, которая не исчезала через 20 мин; животные проявляли беспокойство, старались счесать препарат.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для регулирования полового поведения и контрацепции самок животных, предназначенная для трансдермального введения, имеющая pH в интервале от 4,0 до 6,0 и содержащая гестаген, мелатонин и α-адреноблокатор, тропный к задним ядрам гипоталамуса, при следующем соотношении компонентов (мас.%): гестаген - 0,5-2; мелатонин - 10-20; α-адреноблокатор, тропный к задним ядрам гипоталамуса - 1-2; N-метил-N-(1,2R,3R,4R,5S-пентагидроксигексил)октадеканамида - 0,5; D-пантенол - 0,5; полиоксиэтилированный α-токоферол - 10; полиоксиэтилированный ланолин - 1; 3-(октадецилокси)-1,2-пропандиол - 0,1; стеариновая кислота - 1,1; N,N-диэтилтолуамид - 15; 1,2-изопропилиден глицерола - 20; 1,2,3-триацетоксипропан до 100.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что в качестве гестагена содержит ме-

гестрола ацетат, или прогестерон, или оксипрогестерона капронат, или дидрогестерон, или прегнин, или норэтистерон, или левоноргестрел, или аллилэстренол, или линестренол, или гестоден, или диеногест, или дроспиренон, или гестонорона капронат, или медроксипрогестерон, или мепрегенола ацетат, или бутират мепрегенола ацетата, или гемисукцинат мепрегенола ацетата.

3. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что в качестве α -адреноблокатора, тропного к ядрам гипоталамуса, содержит пророксан или(и) бутироксан.

4. Способ регулирования полового поведения и контрацепции самок животных, включающий введение фармацевтической композиции по п.1, однократно в любой период полового цикла.

