

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992759** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.04.30

(51) Int. Cl. *A61K 31/728* (2006.01)
A61K 33/00 (2006.01)
A61P 15/02 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.06.20

(54) **АССОЦИАЦИЯ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ КИСЛОРОД И ГИАЛУРОНОВУЮ КИСЛОТУ, ДЛЯ МЕСТНОГО ВАГИНАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) **102017000070951**

(72) Изобретатель:
Кондеми Леоне (IT)

(32) **2017.06.26**

(33) **IT**

(74) Представитель:
Махлина М.Г. (RU)

(86) **PCT/IB2018/054527**

(87) **WO 2019/003053 2019.01.03**

(71) Заявитель:
ТРИКОМЕФ С.Р.Л. (IT)

(57) Настоящее изобретение относится к комбинации активных компонентов, пригодной для местного вагинального применения, и предпочтительно используется для лечения вагинальной сухости и вульвовагинальной атрофии. Ассоциация включает молекулярный кислород и гиалуроновую кислоту для местного лечения вагинальных расстройств. При этом кислород, присущий ассоциации, преимущественно работает как несущая среда для гиалуроновой кислоты и в то же время как "усиливающий агент" для повышения проницаемости гиалуроновой кислоты, что стимулирует местную микроциркуляцию, а также обеспечивает регенерацию тканей и способствует абсорбции спермы через слизистую влагалища. Преимущество настоящего изобретения заключается в обеспечении эффективности лечения, при котором пациенты, прошедшие терапевтический курс, не испытывают болезненных ощущений, которые ранее препятствовали их нормальной интимной жизни.

A1

201992759

201992759

A1

АССОЦИАЦИЯ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ КИСЛОРОД И ГИАЛУРОНОВУЮ КИСЛОТУ, ДЛЯ
МЕСТНОГО ВАГИНАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящая патентная заявка относится к комбинации активных компонентов, пригодной для местного вагинального применения, и предпочтительно используется для лечения вагинального сухости и вульвовагинальной атрофии.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Вагинальная сухость это расстройство, беспокоящее женщин любого возраста, но которая особенно проявляется во время и после менопаузы.

Кроме того, она является причиной зуда, раздражения слизистых оболочек, нарушения секреции и плохого запаха, вагинальная сухость особенно ощущается женщинами во время пенетрации, на протяжении полового акта, когда она может быть причиной боли и в некоторых случаях (микроскопических, но очень болезненных) царапин на слизистой влагалища.

Повреждения могут дополняться раздражающим чувством жжения, сопровождаться расстройствами мочевого пузыря, жжением в процессе мочеиспускания и даже циститом, при этом могут проявляться 24-72 часа после полового акта.

Вагинальная сухость главным образом означает отсутствие физиологической местной смазки, причины которой многочисленны и включают в себя, например зрелый возраст, гормональные изменения, менопаузу, грудное вскармливание, стресс, заболевания такие, как диабет, синдром раздраженного кишечника, хроническую сердечную недостаточность и ятрогенные причины такие, как лучевая терапия и химиотерапия или прием антидепрессантов (Д. Эдвардс и Н. Пэна «Лечение вульвовагинальной атрофии/урогенитального синдрома менопаузы: насколько важны вагинальная смазка и увлажняющая композиция?» Тэйлор&Фрэнсис Климатерик.; 19(2): 151-161).

В период фертильности эстроген играет ключевую роль в поддержании вагинальной функции.

Вагинальный эпителий является многослойным, плоским эпителием, который является увлажняемым смазкой, толстым и грубым до менопаузы. В период менопаузы с понижением уровня эстрогена вагинальный эпителий становится тоньше. Уменьшение количества в эпителии клеток приводит к уменьшению самой клетки в результате отслоения во влагалище, процесс, что обычно сопровождается высвобождением гликогена, который подвергается гидролизу с получением молочной кислоты воздействием на него лактобактерий, обычно имеет место в вагинальное флоре.

Без высвобождения гликогена и без образования молочной кислоты pH во влагалище растет, в результате происходит изменение флоры и рост вредных бактерий, являющихся причиной инфекций и воспалений.

Кроме того, эластичность ткани влагалища снижается, соединительная ткань увеличивается и вагинальное кровообращение ослабляется с последующим уменьшением местной смазки (Майр Б. Мак Брайд, МББХ, Дебора Дж. Родес, МД, и Линн Т. Шустер, МД «Вульвовагинальная атрофия» Мэйо Клини Прок. 2010 январь; 85(1): 87-94).

Истончение и воспаление влагалища и стенок наружных половых органов вместе вызывает уменьшение влагалищной смазки.

После трех лет с момента последнего менструального цикла 47% женщин страдают от вагинальной сухости, процентное количество их растет и охватывает уже всех женщин через 10 лет после начала менопаузы (Пэриш С. И др. «Влияние вульвовагинального здоровья на женщин после менопаузы» Международный журнал Женского здоровья 2013; 2013; 5; 437-444), за исключением женщин, страдающих ожирением, чьи жировые ткани вырабатывают эстрон, эстроген, которые уменьшают сухость, но которые представляют опасность, поскольку увеличивают риск рака молочной железы и матки (слизистой оболочки), наиболее часто встречающийся у полных женщин.

Все эти проблемы приводят к тому, что женщины избегают интимной связи, что в медицинской терминологии именуют вульвовагинальной атрофией (ВВА).

Вагинальная сухость обычно является одним из симптомов, обусловленных ВВА, в количестве 15% от всех случаев на протяжении перед менопаузой и в количестве 57% от всех случаев после менопаузы.

ВВА определяется при гипоестрогенных состояниях (при недостатке эстрогена). В состоянии перед менопаузой уровни эстрадиола изменяются от 10 до 800 пг/мл в зависимости от распределения на протяжении всего цикла. В состоянии после менопаузы уровни эстрадиола обычно находятся ниже 30 пг/мл (Майр Б. Мак Брайд, МББХ, Дебора Дж. Родес, МД, и Линн Т. Шустер, МД «Вульвовагинальная атрофия» Мэйо Клини Прок. 2010 январь; 85(1): 87-94).

Симптомы ВВА могут успешно лечиться с использованием медицинских препаратов, отпускаемых без рецепта врача, при этом выбор терапии зависит от степени тяжести симптомов, эффективности терапии и предпочтений пациента.

Смазки могут ослабить вагинальную сухость в течении полового акта, обеспечивая кратковременное успокоение от вагинальной сухости и болезненного коитуса.

К сожалению проблема вагинальной сухости недостаточно известна, мало диагностируется и некачественно лечится.

Женщины не связывают симптомы с недостатком эстрогена. Фактически только 4% женщин связывают вагинальную сухость, боль в течение полового акта и жжение с вагинальной атрофией; только 12% связывают их с гормональными изменениями и только 24% с менопаузой.

Не менее 63% женщин считают, что нарушение деятельности «пройдут со временем» без понимания того, что без эстрогена ускорение старения тканей будет продолжаться. В результате некоторые женщины нуждаются во врачебной помощи и специальной терапии.

Даже врачи, не смотря на высокую ответственность, в этом вопросе придерживаются «бессимптомного сговора».

Более чем 50% из них даже не справляются относительно имеющихся проблем, даже если женщина говорит о них, терапевтический ответ является удовлетворительным только в 14% случаев.

Более эффективное лечение осуществляется посредством гормонов, при этом наиболее предпочтительным вариантом является терапия с применением местного эстрогена, включающая стирол, который много легче чем эстрадиол и может быть использован многие годы, проместриена и эстрогенов конъюгированных.

Если имеются проблемы сухости и низкой физической реакции наружных половых органов, то местное применение мази с тестостероном (галеновым по назначению врача) возобновит даже большую физическую реакцию.

Местная гормональная терапия может решить проблемы с сухостью и вульвовагинальной атрофией у 85% женщин после менопаузы. Наиболее предпочтительно, чтобы лечение начиналось немедленно после прекращения менструального цикла.

10-12% женщин не могут использовать эстроген, даже местно, поскольку прошли лечение рака груди или аденокарциномы яичников или рака матки. Уменьшить сухость и боль в этих случаях возможно путем вагинального использования гиалуроновой кислоты, которая имеет превосходное восстановительное свойство и антиоксидантное действие, вагинальной лазерной терапии, намного более дорогой, или применения различных кремов, которые не содержат терапевтически действующие гормоны.

Гиалуроновая кислота имеет великолепные адгезивные свойства, увлажняющий и восстанавливающий эффекты на вагинальную слизистую. Применение гиалуроновой кислоты в лечении вагинальной сухости посредством использования вагинальных орошений или свечей хорошо известны из существующего уровня техники.

Применение вагинальных орошений на основе гиалуроновой кислоты признается терапевтической альтернативой лечению, основанному на применении эстрогена, для частичного устранения сопутствующих проблем с вагинальной сухостью (Чен Дж. и др. «Оценка эффективности и безопасности гиалуроновой кислоты в форме вагинального геля по ослаблению вагинальной сухости: многоцентровое рандомизированное контролируемое открытое исследование, исследование параллельными группами, клиническое исследование» Журнал «Сексологическая Медицина», 2013; 10; 1575-84).

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Заявитель установил, что ассоциация, содержащая молекулярный кислород и гиалуроновую кислоту, является особенно эффективной для локального лечения вагинальных расстройств.

Более предпочтительно, чтобы ассоциация в качестве объекта изобретения применялась для лечения вагинальной сухости и вульвовагинальной атрофии.

ДЕТАЛЬНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Вагинальные расстройства являются обычно заболеваниями интимного характера, связанными с женскими половыми органами, которые наблюдаются в ранние годы, период полового созревания или в зрелом возрасте.

Вагинальные расстройства могут быть определены по особенной клинической картине (бактериальной, вирусной, грибковым инфекциям, раздражению, аллергической или

психосоматическому воспалению влагалища) или могут проявляться как один или несколько симптомов, являющихся результатом дисбаланса местного и системного гомеостаз (сухость, жжение, зуд, лейкорея, покраснение, болезненные ощущения и отечность).

В рамках настоящего изобретения в качестве вагинальных расстройств выделены вагинальная сухость и вульвовагинальная атрофия.

Кислород длительное время используется для терапевтических целей для лечения заболеваний таких, как синдром пониженного давления и отравление угарным газом.

Последнее время кислород начал использоваться в косметике для восстановления кожи, для обработки фотоиндуцированных изменений зрелой кожи и для улучшения цвета и внешнего вида кожи.

Осуществление кислородной терапии открытых ран на свиной коже показало увеличение парциального давления кислорода в травмированной поверхности ткани. Повторная обработка ускоряет заживление кожи, а раны, подвергшиеся воздействию кислорода, показывают ускорение неоангиогенеза и оксигенации ткани. Поэтому считается, что молекулярный кислород регенерирует микроциркуляцию, как следствие активируются красные кровяные тельца и обеспечивается неоангиогенез (Фраес РБ, Воллас ВА, Рой С., Куппусами Р., Бергдолл В., Гордилло ГМ, Мелвин ВС, Сен СК (2005) «Излечение кожной эксцизионной раны у свиней последующей местной обработкой чистым кислородом», Мутат Рес 579: 172-181).

Кроме того, восстанавливающий и регенеративный эффекты (Рос В., Херрон МС и др. «Стимулирующий ангиогенез под воздействием гипербарической оксигенации в изолированной структуре ткани» Подводная и гипербарическая медицина 2011, 38(6): 509-514), молекулярный кислород стимулирует эпидермальную регенерацию, улучшающую восполнение потерь жидкости и эластичность тканей.

Кислород, присутствующий в объекте ассоциации по настоящему изобретению, преимущественно работает как носитель гиалуроновой кислоты и одновременно как "усилитель" проницаемости гиалуроновой кислоты, стимулируя таким образом местную микроциркуляцию, а также регенерацию тканей и облегчая всасывание белка через слизистую оболочку влагалища.

Содержащийся кислород в соответствии с частным случаем выполнения изобретения имеет чистоту, включающую от 80% до 97% по массе (об/об).

Очищенный кислород может быть получен известными техническими средствами, которые известны из уровня техники, такие как воздушный компрессор, который фильтрует воздух из

окружающей среды и очищает его от содержащихся компонентов с увеличением процентного содержания кислорода от общего содержания воздуха.

В предпочтительном варианте очищенный кислород применяется одновременно с гиалуроновой кислотой.

Предпочтительно гиалуронат натрия применяется вместе с упомянутым очищенным кислородом в диапазоне времени от 5 до 15 минут.

Предпочтительно кислород применяется даже перед совместным использованием с гиалуроновой кислотой, чтобы улучшить состояние вагинальной среды и положительно сказаться на местном кровообращении.

Упомянутая ранее обработка осуществлялась предпочтительно в промежутке времени от 3 до 10 минут.

Молекулярный кислород предпочтительно применяется местно на вагинальном уровне с расходом от 0,1 л/мин до 5 л/мин.

Содержащаяся в упомянутом сочетании гиалуроновая кислота предпочтительно имеет молекулярную массу в пределах от 200 кДа до 2 МДа.

В предпочтительном варианте гиалуроновая кислота используется в форме биологически приемлемой соли щелочного металла и более предпочтительно в форме гиалуроната натрия.

Чтобы осуществить подачу гиалуроновой кислоты с помощью кислородотерапии (чистого молекулярного кислорода), упомянутую гиалуроновую кислоту предпочтительно готовят в виде ее водного раствора, при этом ее концентрация предпочтительно составляет от 0,05% до 03% (масса/объем) по массе относительно объема воды.

В предпочтительном варианте гиалуронат натрия применяется в количестве, предпочтительно составляющем от 10 мг до 100 мг на единицу объема очищенного кислорода, при этом максимальный объем применяемого кислорода предпочтительно составляет от 1,5 л до 75 л.

Объект настоящей патентной заявки - ассоциация может быть применена в течение длительного времени в соответствии с нуждами пациента и с определенными интервалами, предпочтительно составляющими от 20 до 30 дней, и даже меньшими, предпочтительно составляющими от 6 до 10 дней.

Протокол применения объекта настоящего изобретения совместно с полученными одновременно данными эффективности охарактеризован для пояснений и без ограничения целей.

ПРИМЕРЫ

ПРОТОКОЛ

Протокол предусматривает четыре применения объекта изобретения в интервале от 20 до 30 дней с длительностью каждого по 15 минут.

Лечение осуществлялась с использованием устройства, известного под торговым знаком Eхеа Х2, которое преобразует воздух в 95% кислород.

Устройство Eхеа Х2 включает:

Компрессор: генератор сжатого воздуха с функциями забора воздуха из окружающей среды, фильтрации и его сжатия.

Основная часть машины снабжена цеолитовым молекулярным ситом. В основе работы лежит принцип разной абсорбции молекул газа различными поверхностями, позволяющими молекулам кислорода проникать через него (молекулярное сито) и удерживающими другие газы, находящиеся в воздухе, такие как азот, аргон, гелий и водород. Основная часть машины преобразует воздух из окружающей среды в 95% кислород.

Распылитель, состоящий из вагинальной канюли, соединенной с основной частью машины.

Канюля снабжена выпускными отверстиями для доставки кислорода и гиалуроновой кислоты, которые вводятся через специальный нагнетательный клапан, расположенный в верхней части канюли.

Гиалуроновая кислота предпочтительно разведена дистиллированной водой для получения ее 0,2% (масса/объем) раствора.

Лечение начинается с подачи на период времени в 5 минут чистого кислорода для улучшения состояния вагинальной среды.

По окончании 5 минутного воздействия осуществляют обработку длительностью в 10 минут путем подачи раствора гиалуроновой кислоты нагнетанием ее совместно с кислородом в соответствующий клапан вагинальной канюли.

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Вышеуказанный протокол тестировался на выборке из 10 пациентов в возрасте от 42 до 60 лет. Каждый из пациентов, подвергнутый протоколу, страдал от вагинальной атрофии более года и сделал цитологический мазок со слизистой шейки матки за последний год.

Протокол предусматривает визит для контрольного наблюдения после 15 дней и 20 дней со дня проведенного лечения, при этом собираются сведения об эффективности лечения.

Оценка эффективности проводится с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) со следующими параметрами:

Хорошее самочувствие - оцениваемый параметр с помощью анкеты пациента и с использованием шкалы оценки от 1 до 5, в которой 1 означает «без ощущения хорошего самочувствия», а 5 - «максимальное ощущение хорошего-самочувствия».

Вагинальное жжение - оцениваемый параметр с помощью анкеты пациента и с использованием шкалы оценки от 1 до 5, в которой 1 означает «без улучшений», а 5 - «максимальное улучшение».

Увлажненность - оцениваемый параметр с помощью анкеты пациента и с использованием шкалы оценки от 1 до 5, в которой 1 означает «отсутствие», а 5 - «нормальное».

pH - изменение в следующих интервалах:

Значение pH во влагалище (нормальный pH ~4.6)

| | Без улучшений | Незначительные улучшения | Средние улучшения | Хорошие улучшения | Очень хорошие улучшения |
|-----------|---------------|--------------------------|-------------------|-------------------|-------------------------|
| pH | >6 | 5-6 | 5 | 4,7-5 | >4,7 |

Вагинальный эпителий - изменение следующее:

| | | | | |
|------------------|-----------------------------|--------------------------------|-----------------|------------|
| Багровая петехия | Кровоточивость при контакте | Кровотечение при выскабливании | Без покраснения | Нормальное |
|------------------|-----------------------------|--------------------------------|-----------------|------------|

Результаты

Эффективность обследования на 10 пациентах, прошедших упомянутое выше лечение, демонстрируется следующим образом.

| | | | | | | |
|----------------------|-----------------------|---|---|---|---|---|
| Хорошее самочувствие | Шкала баллов | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| | Обследование пациента | 0 | 0 | 0 | 1 | 9 |
| Вагинальное жжение | Шкала баллов | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| | Обследование пациента | 0 | 0 | 0 | 1 | 9 |
| Увлажненность | Шкала баллов | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| | Обследование пациента | 0 | 0 | 0 | 1 | 9 |

| | | | | | | |
|----|-----------------------|---|---|---|---|----|
| pH | Шкала баллов | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| | Обследование пациента | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 |

| | | | | | | |
|----------------------|-----------------------|------------------|-----------------------------|--------------------------------|-----------------|------------|
| Вагинальный эпителий | Шкала баллов | Багровая петехия | Кровоточивость при контакте | Кровотечение при выскабливании | Без покраснения | Нормальное |
| | Обследование пациента | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

ВЫВОДЫ

Описанное пациентами ощущение является одно из достаточно быстрого улучшения самочувствия.

В последующие врачебные визиты после 15 и 20 дней был составлен отчет о том, что имеется сохранившийся эффект увлажнения, и в течение полового акта пациенты не испытывают болезненных ощущений, которые ранее препятствовали нормальной интимной жизни.

.Только один пациент сообщил о заметном улучшении состояния, но все еще испытывал легкое жжение. Однако пациент хотел завершить терапию, основываясь на результатах, достигнутых до этого момента

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Ассоциация, включающая молекулярный кислород и гиалуроновую кислоту для использования при местном лечении вагинальных расстройств
2. Ассоциация для применения согласно п. 1, отличающаяся тем, что упомянутый молекулярный кислород имеет концентрацию 80-97%.
3. Ассоциация для применения согласно п.п. 1 или 2, отличающаяся тем, что кислород является применяемым совместно с гиалуроновой кислотой.
4. Ассоциация для применения согласно п. 3, отличающаяся тем, что кислород применен до его совместного использования с гиалуроновой кислотой.
5. Ассоциация для применения согласно любому из п.п. 1-4, отличающаяся тем, что кислота имеет молекулярную массу от 200 кДа до 2 МДА.
6. Ассоциация для применения согласно любому из п.п. 1-5, отличающаяся тем, что расход молекулярного кислорода равен 0,1-5 л/мин.
7. Ассоциация для применения согласно п. 6, отличающаяся тем, что гиалуроновая кислота представляет собой соль биологически приемлемого щелочного металла.
8. Ассоциация для применения согласно п. 7, отличающаяся тем, что гиалуроновая кислота представляет собой гиалуронат натрия.
9. Ассоциация для применения согласно п. 8, отличающаяся тем, что гиалуронат натрия применен в количестве от 10 мг до 100 мг на единицу объема молекулярного кислорода.
10. Ассоциация для применения согласно п. 8, отличающаяся тем, что гиалуронат натрия применен вместе с кислородом в диапазоне времени от 5 до 15 минут.
11. Ассоциация для применения согласно любому из п.п. 1-10, отличающаяся тем, что вагинальные расстройства выбраны между вагинальной сухостью и вульвовагинальной атрофией.