

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **041271**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2022.10.03**

(21) Номер заявки  
**201590008**

(22) Дата подачи заявки  
**2013.03.15**

(51) Int. Cl. *A61K 9/10* (2006.01)  
*A61K 9/14* (2006.01)  
*A61K 38/00* (2006.01)  
*A61P 31/18* (2006.01)

---

(54) **ПРОТИВОЗАЧАТОЧНАЯ МИКРОБИЦИДНАЯ КОМПОЗИЦИЯ И СПОСОБ  
ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПЕРЕДАЮЩИХСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ**

---

(31) **61/659,368**

(32) **2012.06.13**

(33) **US**

(43) **2015.05.29**

(86) **PCT/US2013/032510**

(87) **WO 2013/187984 2013.12.19**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ИВОФЕМ, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:  
**Гатри Уэнделл (US)**

(74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

(56) US-A1-20040009223  
US-A1-20110159091  
WO-A1-2010138823

(57) Настоящее изобретение относится к противозачаточной микробицидной композиции, содержащей одно соединение, образующее матрицу, представляющее собой альгиновую кислоту, которая присутствует в количестве 1-10%, одно биоадгезивное соединение, представляющее собой ксантановую камедь, которая присутствует в количестве 1-10%, и молочную кислоту, где молочная кислота представляет собой L-молочную кислоту и присутствует в количестве 1-10%. Изобретение также включает способ предупреждения заболеваний, передающихся половым путем, включающий введение указанной композиции. Композиция по изобретению служит двойной цели предотвращения беременности и уменьшения риска распространения заболеваний, передающихся половым путем.

**041271**

**B1**

**041271**  
**B1**

Раскрытие относится к композициям и способам контрацепции, которые также повышают эффективность микробицидных средств. Такие композиции служат двойной цели: предупреждение беременности и снижение риска распространения заболеваний, передающихся половым путем.

#### **Уровень техники**

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), этиологический агент синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), является самой быстрорастущей причиной смертности у женщин репродуктивного возраста. Во всем мире гетеросексуальная передача ВИЧ-инфекции является преобладающим способом передачи СПИДа, на который приходится приблизительно 90% всех ВИЧ-инфекций у женщин. Поэтому значительное внимание было направлено на исследование мер, которые препятствуют половому способу распространения ВИЧ-инфекции. Поскольку отсутствует эффективное лечение или вакцина против СПИДа, профилактические меры являются основными инструментами, которые в настоящее время могут снизить передачу ВИЧ. Например, постоянное и правильное использование презервативов является эффективным барьером для предотвращения передачи ВИЧ-инфекции. Тем не менее, риск заражения инфекцией может быть только значительно снижен, если презервативы использовать почти при всех половых актах в сообществах, где распространена ВИЧ; результат, который не может быть достигнут, несмотря на интенсивные профилактические программы, направленные на увеличение использования презервативов.

Значительное внимание уделялось развитию интравагинальных микробицидных средств, которые способны обеспечить предотвращение и/или снижение распространения различных заболеваний, передающихся половым путем (ИППП) в дополнение к вирусу простого герпеса (HSV) и ВИЧ. Разработка микробицидных средств для местного применения представляет собой существенную альтернативу использованию презервативов. Микробицидным средством является любой агент, который устраняет или деактивирует патогенные микробы, включая вирусы. По данным Международной ассоциации врачей по уходу за больными СПИДом International Association of Physicians in AIDS CARE (IAPAC), определение микробицидных средств также включает мероприятия, которые могут блокировать или предупреждать инфекцию, а также повысить сопротивляемость организма для предотвращения инфицирования при половых актах.

В идеальном случае, микробицидные средства не должны иметь или иметь незначительное количество побочных эффектов при эффективной микробицидной концентрации. Соответственно, препарат, применяемый в качестве средств, не должен обладать или должен обладать незначительной иммуносупрессивной активностью при эффективной микробицидной концентрации. Кроме того, идеальное микробицидное средство должно в достаточной мере выдерживать колебания температуры и удовлетворительно функционировать в пределах изменяемых диапазонов pH (диапазоны щелочных и кислотных уровней во влагалище). Кроме того, оно не должно устранять полезные природные лактобациллы, которые находятся во влагалище и обеспечивают вагинальную гигиену.

Топические микробицидные средства были бы еще более полезными, если бы они также обладали свойствами контрацептива. Контрацепция также важна для женщин с ИППП (инфекции, передаваемые половым путем) для предотвращения передачи заболеваний будущему поколению, особенно потому, что многие женщины с ИППП находятся в репродуктивном возрасте. В настоящее время большинство коммерчески доступных спермицидных микробицидных средств двойного назначения имеют ингредиенты-детергенты, которые разрушают клеточные мембраны. Было показано, что наиболее широко применяемый вагинальный спермицид ноноксинол-9 (N-9), вследствие своего свойства разрушать клеточные мембраны, повреждает шейечно-вагинальную эпителий, вызывает острую воспалительную реакцию тканей, изменяет микрофлору влагалища и увеличивает риск распространения оппортунистических инфекций в мочеполовом тракте. N-9 также токсичен для клеток влагалища и шейки матки, повышает проницаемость ткани влагалища. Кроме того, он может убивать лактобациллы (*Lactobacillus* sp.), которые населяют вагинальный тракт и обычно рассматриваются как полезные бактерии. Лактобациллы вырабатывают молочную кислоту и перекись водорода, что способствует поддержанию кислого уровня pH влагалища (~pH 3,5-5,0) и здоровой флоры влагалища. При таком pH, ряд ИППП-вызывающих микроорганизмов, таких как ВИЧ, инактивируются.

Другие спермицидные микробицидные средства в виде вагинальных кремов и мазей в настоящее время доступны без рецепта или по рецепту. Другие средства еще находятся в различных стадиях разработки. Примеры включают октоксинол-9 и хлорид бензалкония. Гели, предназначенные для контроля pH влагалища, также являются доступными, например, AciJel™ (Ortho-McNeil Pharmaceutical Corp., Raritan, Нью-Джерси), который является диспергируемым в воде забуференным гелем с pH 3,9-4,1. Его используют для восстановления и поддержания нормальной вагинальной кислотности. Такие гели предназначены для контроля pH влагалища и не предназначены в частности для предотвращения ИППП и/или контрацепции, и, таким образом, не всегда обладают эффективной микробицидной активностью.

Как рассмотрено выше, в настоящее время продаются вагинальные противозачаточные композиции, часто содержащие N-9 в качестве активного ингредиента, которые обычно известны в данной области техники. Хотя в настоящее время продаваемые вагинальные противозачаточные препараты способствуют предотвращению беременности, их способность эффективно предупреждать венерические

заболевания, в частности ВИЧ/СПИД, в значительной степени ограничена. Более того, последние исследования показывают, что N-9, при частом использовании женщинами с высоким риском заболевания, может фактически увеличить риск ВИЧ-инфекции (ВОЗ, 2002 г., WHO/CONRAD technical consultation on popoxunol-9, Женева).

Кроме того, несколько микробицидных средств, находящихся в стадии разработки, содержат противоретровирусные агенты, которые первоначально были разработаны для лечения больных с ВИЧ-инфекцией. Однако у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших любой из существующих противовирусных препаратов или их сочетания, наблюдали только временные и ограниченные положительные эффекты. Ограниченная способность этих средств снижать вирусную нагрузку, быстрое развитие резистентности и токсические побочные эффекты большинства лекарственных средств, ограничивают их долговременную эффективность. Одной из основных проблем, связанных с введением противовирусных средств для пациентов, является их низкая способность проникать и воздействовать на инфицированную клетку. Быстрое выведение лекарственных препаратов и токсичность исходных соединений или метаболитов, также представляют собой некоторые из основных недостатков, которые могут замедлить развитие и применение многих противовирусных средств. Учитывая сильную токсичность противовирусных средств, доступных для лечения СПИДа и других вирусных заболеваний, и их ограниченные возможности воздействовать на инфицированные клетки, необходимы подходы, направленные на достижение терапевтических уровней лекарственных средств в инфицированных клетках и снижения токсичности.

Одним из изучаемых в последнее время препаратов, который прошел клинические испытания, является BufferGel™ (ReProtect LLC, Балтимор, Мэриленд). Он является отрицательно заряженным неабсорбируемым высокомолекулярным гелем, предназначенным для поддержания вагинального pH на уровне ниже 5 в присутствии семенной жидкости. Как описано в патенте США № 5617877, BufferGel™ получен из полимера, состоящего из карбоксилатных мономеров. Полимеры обладают буферными свойствами, что помогает контролировать pH влагалища. Однако для противозачаточных целей BufferGel™ предназначен для использования с устройством, которое вводят во влагалище и размещают над шейкой матки. По существу, чтобы быть эффективным, оно должно оставаться в положении над шейкой матки. Удаление устройства или изменение его положения относительно шейки матки может свести к нулю, или, по крайней мере, существенно снизить его эффективность.

Последние исследования показали, что значительному повышению противомикробных свойств, которые естественным образом проявляются во влагалище, способствует, в первую очередь, микробицидная активность молекулы молочной кислоты, и не обязательно только лишь низкий pH или присутствие перекиси водорода. (O'Hanlon et al. , BMC Infect Dis., 11:200, 2011). В частности, было показано, что в вагинальной жидкости, бактерии, вызывающие бактериальный вагиноз, могут быть подавлены молочной кислотой, и в гораздо в меньшей степени другими кислотами при том же показателе pH.

Соответственно, существует потребность в микробицидных средствах контрацепции двойного назначения и противовирусных композициях, и способах, которые обеспечивают улучшенную контрацепцию и микробицидную активность в целях предотвращения или снижения риска передачи ИППП, включая ВИЧ и ВПГ-2, одновременно предотвращая нежелательную беременность. Такие композиции следует использовать для вагинального введения в эффективных дозах, которые не инактивируют *Lactobacillus sp.* или вызывают явное раздражение влагалища или оказывают другое токсическое воздействие.

#### **Краткое изложение сущности изобретения**

Описанные ниже варианты осуществления удовлетворяют эту потребность. Следующее упрощенное краткое изложение изобретения приводится в целях установить базисное понимание некоторых аспектов заявленного предмета изобретения. Это краткое описание не является широким обзором и не предназначено для идентификации ключевых/критических элементов или установления рамок заявленного предмета изобретения.

В типичном варианте осуществления настоящее описание относится к противозачаточной микробицидной композиции, содержащей одно соединение, образующее матрицу, представляющее собой альгиновую кислоту, которая присутствует в количестве 1-10%, одно биоадгезивное соединение, представляющее собой ксантановую камедь, которая присутствует в количестве 1-10%, и молочную кислоту, где молочная кислота представляет собой L-молочную кислоту и присутствует в количестве 1-10%.

Предпочтительно, композиция содержит 3,5-4,5% альгиновой кислоты, 2,5-3,5% ксантановой камеди и 1-4% L-молочной кислоты.

При этом, альгиновая кислота может иметь молекулярную массу в диапазоне от 20000 до 300000 г/моль, или от 20000 до 250000 г/моль.

Изобретение также включает применение указанной композиции в качестве средства для контрацепции.

Далее, изобретение включает способ предупреждения заболеваний, передающихся половым путем, включающий введение указанной композиции, где заболевание, передающееся половым путем, представляет собой гонорею или хламидиоз.

Кроме того, изобретение включает способ предупреждения заболеваний, передающихся половым

путем, включающий введение указанной композиции, где заболевание, передающееся половым путем, представляет собой одно из ВИЧ/СПИД и герпеса.

В одном из вариантов осуществления изобретения, заболевание, передающееся половым путем, представляет собой HSV-2.

Другие аспекты описания будут встречаться по всему описанию изобретения.

### **Подробное описание изобретения**

В настоящем документе описаны композиции и способы контрацепции, которые также повышают эффективность микробицидных средств. Такие композиции служат двойной цели: предупреждение беременности и уменьшения риска распространения заболеваний, передающихся половым путем. Более конкретно, композиции и способы, описанные в настоящем документе, относятся к синергетическим противозачаточным микробицидным и противовирусным композициям, содержащим сочетание контрацептивного микробицидного и противовирусного средства в кислотном носителе, что повышает эффективность противозачаточных микробицидных и противовирусных агентов.

Для облегчения понимания следующего далее описания изобретения, ниже определен ряд терминов.

В случае, когда в настоящем описании используются термины в единственном числе, они означают "по меньшей мере один" или "один или несколько", если не указано иное.

Используемые в настоящем документе термины "микробицидное средство" и "микробицидный" обозначают соединения, способные предотвращать или ингибировать рост и/или предотвращать или снижать инфективность микробов, включая вирусы, бактерии, грибы и водоросли.

Используемый в настоящем документе термин "венерическое заболевание" используется взаимозаменяемо с "ЗППП" и "инфекция, передающаяся половым путем", "ИППП" и/или их множественными формами. ИППП представляет собой заболевание или патофизиологическое состояние, при котором существует значительная вероятность ее передачи от человека к человеку посредством какого-либо сексуального контакта, включая поцелуи. Термин ИППП может также относиться к человеку, который инфицирован и может инфицировать других, не проявляя симптомов заболевания или инфекции.

Термины "синергия" и "синергетический" означает, что эффект, достигаемый с помощью используемых совместно соединений, больше, чем сумма эффектов, которые получают в результате использования соединений по отдельности, т.е. больше, чем эффект, который предполагался в случае раздельного введения двух активных компонентов. Синергетический эффект может быть достигнут в случае, когда соединения: (1) получают совместно и вводят или доставляют одновременно в комбинированном препарате; (2) доставляют поочередно или одновременно в качестве отдельных композиций; или (3) в некотором другом порядке. Синергетический противовирусный эффект обозначает противовирусный эффект, который больше, чем предполагаемые только аддитивные эффекты отдельных соединений в препарате.

Используемый в настоящем документе термин "физиологически функциональное производное" относится к фармацевтически активному соединению с эквивалентной или близко к эквивалентной физиологической функциональностью к Acidform или тенофовиру при введении в сочетании с другим фармацевтически активным соединением в сочетании по изобретению. Используемый в настоящем документе термин "физиологически функциональное производное" означает любую физиологически приемлемую соль, эфир, сложный эфир, пролекарство, сольват, стереоизомер, включая энантиомер, диастереомерно или стереоизомерно обогащенную или рацемическую смесь и любое другое соединение, которое при введении реципиенту способно предоставить (прямо или косвенно) такое соединение или противовирусный активный метаболит или его остаток.

Используемый в настоящем документе термин "контактировать" означает любой подходящий способ приведения одного или нескольких противозачаточных микробицидных и противовирусных соединений, описанных в настоящем документе, в контакт с передающимися половым путем или приобретаемым половым путем микробом или микробной клеткой, как описано в настоящем документе. *In vitro* или *ex vivo*, это достигается путем воздействия на микроб или микробную клетку микробицидных средств в подходящей среде. Для типичных *in vivo* применений подходящими являются способы местного нанесения, описанные в настоящем документе.

Используемый в настоящем документе термин "матрица" означает множество различных молекул, которые образуют трехмерную структуру посредством ионных взаимодействий между собой.

Термин "рН 4 или меньше" означает, что показатель рН имеет значение меньше, чем 4,5.

Термин "буферная способность" означает способность поддерживать необходимый рН при контакте с соединением, имеющим другое значение рН. В частности, средства буферизации означает способность поддерживать здоровый рН влагалища в присутствии нормального количества эякулята.

Термин "вступивший в контакт с эякулятом" означает наличие семенной жидкости в объеме, нормально образующемся при эякуляции, например, от 0,1 до 11 миллилитров (Rehan, et al., *Fertil Steril*. 1975, 26:492-502).

Описанные противозачаточные микробицидные и противовирусные композиции и способы предотвращают или снижают риска передачи ИППП и/или распространенных вагинальных инфекций. Венерические заболевания включают, но ими не ограничиваются, ВИЧ/СПИД, герпес (вызываемые вирус про-

стого герпеса типа 1 (HSV-1) или вирус простого герпеса типа 2 (ВПГ-2), гонореею, хламидиоз, сифилис и трихомониаз. Неограничивающие объем изобретения примеры распространенных вагинальных инфекций включают бактериальный вагиноз и вагинальный кандидоз. Аналогичные композиции и способы применения таких композиций, как описано в настоящем документе, могут быть использованы для предотвращения или лечения ИППП и/или распространенных вагинальных инфекций.

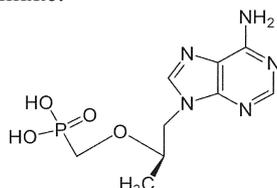
Композиции по настоящему описанию включают сочетание биоадгезивного средства с контрацептивными и микробицидными свойствами (т.е. "противозачаточное микробицидное средство") и конкретного противовирусного агента, тенофовира.

Противозачаточное микробицидное средство обладает биоадгезивными свойствами и способностью буферизации. При контакте с семенной жидкостью противозачаточное микробицидное средство образует матрицу, которая захватывает семенную жидкость, и поддерживает способность буферизации pH на низком уровне, дополнительно инактивируя семенную жидкость. Тенофовир представляет собой антиретровирусный препарат, предназначенный для подавления обратной транскриптазы. Тенофовир, тенофовир диспроксил fumarate, в форме пролекарства, был одобрен Администрацией США по пищевым продуктам и лекарственным веществам (U.S. Food and Drug Administration) для лечения ВИЧ и хронического гепатита В, и может быть эффективным в отношении других вирусов, таких как герпес. (Andrei, et al., Cell Host Microbe, 10:379-89, 2011). В типичных вариантах осуществления синергетический эффект достигается между двумя компонентами. Более конкретно, отрицательно заряженная монофосфатная группа тенофовира образует ионные взаимодействия с агентом, образующим матрицу, и/или биоадгезивным соединением, что дополнительно усиливается молочной кислотой. Формирование матрицы способствует пролонгированному выходу тенофовира, повышая тем самым его эффективность.

Кроме того, полагают, что композиции по настоящему описанию демонстрируют улучшенную эффективность, поскольку концентрация тенофовира сохраняется между эффективным и токсическим уровнями, вследствие того, что формирование матрицы и биоадгезивные свойства ингибируют вымывание препарата из места доставки, таким образом повышая направленную доставку и локализацию лекарственного препарата. В этом контексте, биоадгезия повышает близость и длительность контакта между тенофовиром и поверхностью слизистой. Совместный эффект этой расширенной прямой абсорбции лекарственного препарата и снижение скорости экскреции, что является результатом пониженной диффузии и улучшенной локализации, значительно повышает биодоступность препарата и позволяет использовать меньшие дозы препарата и снижает частоту введения.

Тенофовир (Gilead Science, Inc.).

Тенофовир, включая его производные, аналоги, пролекарства и соли, относится к классу противоретровирусных препаратов, известных как нуклеотидный аналог ингибиторов обратной транскриптазы (NtRTIs), которые блокируют обратную транскриптазу. Он имеет химическое название: 1-(6-аминопурин-9-ил)пропан-2-илоксиметилфосфоновая кислота [регистрационный номер CAS: 147127-20-6]. Структура тенофовира представлена ниже:



Тенофовир является конкурентным ингибитором других встречающихся в природе нуклеотидов, и его конечная биологическая активность выражается в разрушении вирусной цепи ДНК. Тенофовир является новым нуклеотидным аналогом с противовирусной активностью против ВИЧ и гепатита В. Механизм тенофовира аналогичен механизму нуклеозидных аналогов, который препятствует обратной транскриптазе и предотвращает трансляцию вирусного генетического материала в вирусную ДНК. В отличие от нуклеозидных аналогов, NtRTIs предварительно химически активируются в присутствии фосфатной группы. Поскольку стадия фосфорилирования не является необходимой, нуклеотидные аналоги могут встраиваться в вирусную цепь ДНК быстрее, чем нуклеозидные аналоги. Что еще более важно, это позволяет обойти вирусный механизм нуклеозидной резистентности.

Противозачаточные микробицидные средства.

В одном из вариантов осуществления противозачаточным микробицидным средством является Acidform (также известный как Amphoga® (патент США № 6706276, WO 01/66084), который представляет собой гель, который помещают в отверстие организма (например, во влагалище), образует матрицу при контакте с эякулятом и таким образом захватывает и инактивирует сперматозоиды и/или ИППП и микробы, вызывающие ИППП. В одном общем варианте осуществления, противозачаточное микробицидное средство содержит (1) образующее матрицу соединение, (2) биоадгезивное соединение и (3) молочную кислоту. Некоторые соединения, такие как хитозан, могут функционировать и в качестве соединения, образующего матрицу, и биоадгезивного соединения.

В типичных вариантах осуществления используемый Acidform, как правило, содержит (1) прибли-

зительно 1-10% одного или нескольких соединений, образующих матрицу, (2) приблизительно 1-10% одного или нескольких биоадгезивных соединений, и (3) приблизительно 1-10% молочной кислоты. В других вариантах осуществления, композиция Acidform содержит (1) приблизительно 3-5% одного или нескольких соединений, образующих матрицу, (2) приблизительно 2,5-6% одного или нескольких биоадгезивных соединений, и (3) приблизительно 1-7% молочной кислоты. В других вариантах композиция Acidform содержит (1) приблизительно 3,5-4,5% одного или нескольких соединений, образующих матрицу, (2) 2,5-3,5% одного или нескольких биоадгезивных соединений, и (3) приблизительно 1-4% молочной кислоты.

В других типичных вариантах осуществления используемый Acidform обычно содержит (1) приблизительно 1-10% одного или нескольких соединений, образующих матрицу, (2) приблизительно 1-10% одного или нескольких биоадгезивных соединений, и (3) приблизительно 1-10% L-молочной кислоты. В других вариантах осуществления композиция Acidform содержит (1) приблизительно 3-5% одного или нескольких соединений, образующих матрицу, (2) приблизительно 2,5-6% одного или нескольких биоадгезивных соединений, и (3) приблизительно 1-7% L-молочной кислоты. В других вариантах композиция Acidform содержит (1) приблизительно 3,5-4,5% одного или нескольких соединений, образующих матрицу, (2) приблизительно 2,5-3,5% одного или нескольких биоадгезивных соединений, а также (3) приблизительно 1-4% L-молочной кислоты.

Соединения, образующие матрицу, подходящие для использования в настоящем описании, должны быть стабильны в широком диапазоне pH, в частности, в пределах нормальных кислотных значений pH влагалища. Подходящие соединения, формирующие матрицу, включают, например, альгиновую кислоту, хитозан, желатиновую камедь, полоксамер и тому подобное. Альгиновая кислота представляет собой, обычно, линейный гликуроновый полимер, содержащий смесь -(1,4)-D-гулозилуронової кислоты и остатков -(1,4)-D-гулозилуронової кислоты. Обычно молекулярная масса альгиновой кислоты находится в диапазоне от приблизительно 20000 до приблизительно 300000 г/моль, в других вариантах осуществления в диапазоне от приблизительно 20000 до приблизительно 250000 г/моль, и в дальнейших вариантах осуществления приблизительно 240000 г/моль. Альгиновая кислота, как полагают, образует нерастворимые альгинаты, взаимодействуя с одновалентными и двухвалентными катионами (в частности  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Ca}^{++}$ ) в плазме семенной жидкости. Так как вагинальные жидкости, как правило, содержат очень мало  $\text{Ca}^{++}$ , полутвердая матрица формируется только в присутствии эякулята. В таких случаях, полутвердые матрицы будут захватывать микроорганизмы, вызывающие ИППП, и сперматозоиды, так чтобы они не могли мигрировать через нижние половые пути женщины. Альгинаты также набухают при контакте с водой, тем самым способствуя поддержанию необходимой гелевой или матричной структуры во влагалище. Конечно, альгиновая кислота или соли альгиновой кислоты могут также способствовать активности кислотной буферизации Acidform, поскольку они имеют pH от приблизительно 1,5 до приблизительно 3,5, в водном растворе. Более того, альгиновая кислота может способствовать биоадгезивным свойствам композиций по настоящему изобретению и, следовательно, оказать содействие в предоставлении биоадгезивной активности. Из-за своей большой молекулярной массы альгиновая кислота не абсорбируется организмом. Таким образом, ее свойства образования матрицы, биоадгезива и кислотного буфера будут сохраняться до тех пор, пока гель остается во влагалище. Кроме того, благодаря присущему ему биоадгезивному свойству трэппинг-гель будет оставаться во влагалище в нормальном состоянии в течение приблизительно 12-24 ч (или даже дольше), если женщина его не удалит.

Биоадгезивными соединениями, подходящими для использования в настоящем описании, являются, например, ксантановая камедь, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза, хитозан, поликарбофил, карбопол и тому подобное. По меньшей мере в одном из вариантов осуществления биоадгезивное соединение представляет собой ксантановую камедь, высокомолекулярную полисахаридную смолу, содержащую D-глюкозил, D-маннозил и остатки D-глюкозилуронової кислоты и O-ацетил и ацеталь пировиноградной кислоты в различных соотношениях. Основной структурой является главная целлюлозная цепь с трисахаридными боковыми цепями; повторяющимся звеном является пентасахарид. Как правило, молекулярная масса превышает приблизительно  $10^6$  г/моль.

Противозачаточные микробицидные средства дополнительно содержат молочную кислоту или другие буферные вещества, которые действуют для поддержания кислотности pH влагалища в пределах нормального диапазона (то есть, pH менее 5, и более предпочтительно в диапазоне от приблизительно 3,5 до приблизительно 4,5), даже в присутствии нормального количества эякулята. Кроме молочной кислоты пригодные буферные вещества включают, но ими не ограничиваются, например, лимонную кислоту, кислый тартрат калия, бензойную кислоту, альгиновую кислоту, сорбиновую кислоту, фумаровую кислоту, аскорбиновую кислоту, стеариновую кислоту, олеиновую кислоту, винную кислоту, эдетовую кислоту, этилендиаминтетрауксусную кислоту, уксусную кислоту, яблочную кислоту и тому подобное. Кислоты могут быть добавлены в виде свободных кислот, гидратов или фармацевтически приемлемых солей. Конечно, свободные кислоты могут быть превращены в соответствующие соли *in situ* (то есть, во влагалище). В различных типичных вариантах осуществления, некоторые буферные вещества включены в композицию Acidform для обеспечения повышения буферной емкости. Альгиновая кислота, конечно,

может функционировать в качестве вещества, образующего матрицу, и буферного агента. Поскольку альгиновая кислота не абсорбируется организмом, ее эффект кислотной буферизации будет более длительным по сравнению с другими буферными веществами, которые могут абсорбироваться организмом.

Фармацевтически приемлемый носитель.

В одном варианте осуществления фармацевтическим носителем является вода. Другие фармацевтически приемлемые носители, подходящие для вагинальной доставки, хорошо известны и могут быть использованы вместо воды. Одним из примеров подходящего фармацевтически приемлемого носителя является вазелин, например, медицинский вазелин.

Необязательные ингредиенты.

Дополнительные вспомогательные вещества, которые могут быть использованы в композициях по настоящему изобретению, могут включать также увлажнители. Подходящие увлажнители включают, но ими не ограничиваются, например, глицерин, полиэтиленгликоли, пропиленгликоли, сорбит, триацетин и тому подобное. В одном типичном варианте осуществления глицерин используется для предотвращения образования сухой пленки на геле при размещении во влагалище. Глицерин также может выступать в качестве смазки. Кроме того, композиции могут также включать консервант. Подходящие консерванты включают, но не ограничены, например, бензойной кислотой, бензоатом натрия, метилпарабеном, этилпарабеном, бутилпарабеном, пропилпарабеном, хлоридом бензалкония, нитратом фенилртути, хлоргексидином и т.п. В одном типичном варианте осуществления используется бензойная кислота, и она может также способствовать буферной емкости геля Acidform.

В одном типичном варианте осуществления настоящего изобретения противозачаточное микробицидное средство подробно описано следующим образом: соединением, образующим матрицу, является альгиновая кислота; биоадгезивным соединением является ксантановая камедь и/или гидроксигидроксицеллюлоза; молочная кислота используется или замещается лимонной кислотой, бензойной кислотой или кислым тартратом калия; глицерин включен в качестве увлажнителя; бензойная кислота используется в качестве консерванта; и вода является фармацевтически приемлемым носителем. В другом варианте осуществления, композиция содержит ксантановую камедь, альгиновую кислоту, молочную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, битартрат калия, глицерин и воду. В другом варианте осуществления молочной кислотой является L-молочная кислота.

Как рассмотрено выше, молочная кислота и другие буферные агенты используются для поддержания кислотности pH влагалища в пределах своего нормального диапазона (то есть, pH менее чем приблизительно 5, а более предпочтительно в диапазоне от приблизительно 3,5 до приблизительно 4,5) даже в присутствии нормального количества эякулята. В частности, было обнаружено, что молочная кислота значительно повышает микробицидную эффективность в отношении других природных защитных механизмов влагалища, например, перекиси водорода. Это свойство было ранее неизвестно специалистам в данной области техники, и авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что противозачаточное микробицидное средство, при получении с использованием молочной кислоты в качестве буферного агента, обладает значительно большей микробицидной активностью, препараты, в которых не использовали молочную кислоту в качестве буферного агента.

В частности, присутствие молочной кислоты приводит к большей инактивации микроорганизмов, включая вирусы, по сравнению с соединениями, такими как перекись водорода или уксусная кислота, при эквивалентном pH. Механизм действия, посредством которого молочная кислота повышает микробицидную активность, как полагают, заключается в разрушении клеточных мембран грамотрицательных бактерий, и, таким образом, содействии инактивации ВИЧ и ВПГ-2.

Более конкретно, молочная кислота имеет два изомера, один известный как L-(+)-молочная кислота или (S) молочная кислота, и другой D-(-)-молочная кислота или (R)-молочная кислота. Недавнее открытие показало, что L форма молочной кислоты является более эффективной в инактивации ВИЧ, чем D или рацемическая молочная кислота. Хотя точный механизм того, как L-молочная кислота инактивирует ВИЧ, неизвестен, стереохимическая зависимая активность предполагает, что она воздействует на белки. (Purcell et al., AIDS Res Hum Retroviruses. 2012 Nov; 28 (11):1389-96.)

Молочная кислота продуцируется молочнокислыми бактериями, такими как вид *Lactobacillus*. Однако молочнокислые бактерии обычно продуцируют как D-, так и L-молочную кислоту. Более того, молочнокислые бактерии может быть трудно выращивать. Рекомбинантные методы могут быть использованы для получения, в частности, L-молочной кислоты с использованием организмов-источников, которые легче выращивать, таких как, например, дрожжи или кишечная палочка. (Ishida et al, Appl Environ Microbiol. 2005 April; 71 (4): 1964-1970 and Dien et al., J Ind Microbiol Biotechnol. 2001 Oct;27(4):259-64.) С другой стороны, очищенная L-молочная кислота может быть приобретена у общепризнанных поставщиков химических веществ, таких как Sigma-Aldrich® (Сент-Луис, штат Миссури).

Фармацевтическая композиция может быть в форме геля, полутвердого вещества, крема и/или лосьона. Обычно микробицидное средство может вводиться в виде мази для местного нанесения на слизистую влагалища и/или шейки матки и/или прямой кишки, которое может быть выполнено в виде геля, крема, лосьона, неводного или водного раствора, используемого для промывки влагалища или ректальной полости, и/или вагинальных или ректальных свечей. В других вариантах осуществления противоза-

чаточная микробицидная и противовирусная композиция может вводиться в виде распыляемой композиции. Кроме того, противозачаточная микробицидная и противовирусная композиция может быть доставлена с помощью диафрагм, пропитанных микробицидным средством, и презервативов для женщин и мужчин.

Кроме того, помимо противозачаточных микробицидных и противовирусных композиций, описанных в настоящем документе, масса композиций, т.е. обычно составляющая от приблизительно 0-10% по массе или от приблизительно 0,1-5% по массе или от приблизительно 0,1-3% по массе, может необязательно содержать один или несколько косметических ингредиентов. Такие косметические ингредиенты известны специалистам в данной области техники и часто называются, в данной области техники, как разбавители, растворители и вспомогательные вещества. Обычно косметические ингредиенты включают, например, воду, этиловый спирт, изопропиловый спирт, глицерин, пропиленгликоль, глицерин, сорбит и другие высокомолекулярные спирты. Кроме того, противозачаточные композиции могут содержать небольшие количества других добавок, таких как, например, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, ментол, эвкалиптовое масло, другие эфирные масла, ароматизаторы и тому подобное. Выбор и количества косметических ингредиентов, других добавок и процедур смешивания могут быть выполнены способами, хорошо известными в данной области.

В типичных вариантах осуществления, настоящее изобретение включает местное нанесение противозачаточных микробицидных и противовирусных композиций, описанных в настоящем документе. В контексте настоящего изобретения, следует понимать, что термин "местное нанесение" включает нанесение на полости тела, а также на кожу. Таким образом, например, вышеуказанные композиции наносят на полости тела, такие как влагалище, анус, прямая кишка или полость рта.

Более того, местное нанесение может осуществляться до, во время или после полового акта, или альтернативно, осуществляться независимо от полового акта.

Следует понимать, что противозачаточные микробицидные и противовирусные композиции по настоящему изобретению могут быть доставлены во влагалище млекопитающего с помощью любых средств, известных специалистам в данной области техники. Типичные формы для доставки композиций, включают, например, кремы, лосьоны, гели, пены, внутривагинальные средства, такие как тампоны и суппозитории и пленки. Кроме того, противозачаточные микробицидные и противовирусные композиции могут быть использованы в качестве предметов личной гигиены, таких как, например, смазывающие вещества для презервативов и тому подобное. Такие смазывающие вещества могут содержать обычно известные ингредиенты, такие как, например, увлажнители, например, глицерин, сорбит, маннит, гликоли и гликолевые эфиры; буферы, например, глюконо-D-лактон; гермициды или микробициды, например, хлоргексидин глюконат; консерванты, например, метилпарабен; загустители, например, гидроксипропилцеллюлоза, и т.д.; другие добавки, например, красители и ароматизаторы; помимо композиций по настоящему изобретению. Специалистам в данной области техники будет понятно, что физические свойства, например, вязкость, таких форм доставки может изменяться в широких пределах. Например, вязкость композиции в форме геля по настоящему изобретению, например, 150000 спз, может быть существенно выше, чем вязкость композиции в форме лосьона по настоящему изобретению, например, 100 спз. Другие детали в отношении материалов, ингредиентов, пропорций и процедур таких форм доставки могут быть выбраны в соответствии со способами, хорошо известными в данной области техники.

В различных вариантах осуществления противозачаточные микробицидные и противовирусные композиции по настоящему изобретению предпочтительно вводят во влагалище млекопитающего в дозе, которая является эффективной для иммобилизации семенной жидкости, находящейся во влагалище, и/или ингибирования ее проникновения в цервикальную слизь. Обычные дозы находятся в диапазоне от примерно 1-10 г или между 3-7 г или между 4-6 г композиции.

Специалистам в данной области техники будет очевидно, что могут быть использованы другие соединения, функционирующие в качестве предшественников, аналогов и производных, такие как соли и сложные эфиры соединений по настоящему изобретению.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Противозачаточная микробицидная композиция, содержащая одно соединение, образующее матрицу, представляющее собой альгиновую кислоту, которая присутствует в количестве 1-10%, одно биоадгезивное соединение, представляющее собой ксантановую камедь, которая присутствует в количестве 1-10%, и молочную кислоту, где молочная кислота представляет собой L-молочную кислоту и присутствует в количестве 1-10%.

2. Композиция по п.1, где композиция содержит 3,5-4,5% альгиновой кислоты, 2,5-3,5% ксантановой камеди и 1-4% L-молочной кислоты.

3. Композиция по п.1, где альгиновая кислота имеет молекулярную массу в диапазоне от 20000 до 300000 г/моль, или от 20000 до 250000 г/моль.

4. Применение композиции по п.1 в качестве средства для контрацепции.

5. Способ предупреждения заболеваний, передающихся половым путем, включающий введение

композиции по п.1, где заболевание, передающееся половым путем, представляет собой гонорею или хламидиоз.

6. Способ предупреждения заболеваний, передающихся половым путем, включающий введение композиции по п.1, где заболевание, передающееся половым путем, представляет собой одно из ВИЧ/СПИД и герпеса.

7. Способ по п.6, где заболевание, передающееся половым путем, представляет собой HSV-2.

