



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2011 00700**

(22) Data de depozit: **20.07.2011**

(41) Data publicării cererii:
30.04.2013 BOPI nr. **4/2013**

(71) Solicitant:
• **ZANOSCHI I. CHRISTACHE, STR.PINULUI**
NR.9, IAȘI, IS, RO

(72) Inventatori:
• **ZANOSCHI I. CHRISTACHE, STR.PINULUI**
NR.9, IAȘI, IS, RO

(54) **OVULE TROFICE CERVICOVAGINALE-CERVICOTROFIN**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o compoziție pentru ovule trofice cervicovaginale, utilizată în tratamentul tulburărilor distrofice ale sferei genitale după menopauză. Compoziția conform invenției este constituită din 0,2...12 părți estriol, 50...300 părți clorchinaldol și

1500...3000 părți gliceride ale acizilor grași C₁₀...C₁₈, părțile fiind exprimate în greutate.

Revendicări: 1



Ovule trofice cervicovaginale- cervicotrofin

Conf. dr. Christache Zanoschi

1. Descrierea invenției

Prezenta invenție se referă la realizarea unor ovule cu rol trofic și antiinflamator destinate tratamentului tulburărilor trofice cervico-vaginale postmenopauzale manifestate prin usturimi locale, prurit, senzație de disconfort; la acestea se mai adaugă tulburile urinare manifestate prin incontinență urinară de efort, iritații locale datorită pierderilor de urină, miros neplăcut etc.

Ovulele trofice cervicovaginale propuse au în compoziția lor estriol 0,2-12 părți, de preferință 0,5 părți, clorchinaldol 50 -300 părți, de preferință 200părți și witepsol 1500 și 3000 părți, de preferință 2295 părți.

Estriolul este un estrogen natural care deși are aceleași întrebuințări ca și estradiolul în terapia de substituție hormonală, nu are aceleași riscuri ca acesta. Estriolul este un estrogen slab capabil să exercite atât efecte agoniste, cât și antagoniste, în funcție de dozaj, de modul și perioada de administrare. Estriolul s-a dovedit a avea eficacitate fără ca aceasta să fie însoțită de riscurile asociate terapiei cu estrogeni puternici. Estriolul s-a dovedit a fi eficace în tratamentul simptomelor postmenopauzale ca bufeuri de căldură,insomnie, scăderea memoriei. Aplicat intravaginal s-a dovedit a fi eficace în tratamentul afecțiunilor generate de menopauză: atrofie vaginală însoțită de uscăciune, infecții vaginale și dispareunie.O altă utilizare a estriolului intravaginal este tratamentul modificărilor morfologice ale tractului urinar secundare menopauzei: infecții urinare recurente, incontinență urinară de efort, micțiuni frecvente însoțite de disconfort. Meta-analize asupra administrării intravaginale a estriolului relevă faptul că acesta determină niveluri plasmatice susținute fără incidența hiperplaziei endometriale întâlnită în cazul administrării orale a altor estrogeni.

Estriolul exercită efecte estrogenice locale slabe la nivelul tractului genital feminin inferior, refăcând troficitatea. Regenerează celulele superficiale ale epiteliului vaginal bogate în glicogen. Acestea din urmă servește ca suport florei lactice, concură la restabilirea pH-lui fiziologic al vaginului și evită astfel recidivele inflamatorii. Folosit local, estriolul nu ar trebui să inițieze nici o acțiune de tip estrogenic la nivelul organelor estrogeno-sensibile:uter, sân, hipofiză. Lipsa de acțiune asupra uterului se explică prin aceea că, spre deosebire de alți estrogeni, estriolul are ca timp de retenție foarte scurt la nivelul nucleilor celulelor endometriale. De aceea dacă doza recomandată este luată o singură dată pe zi,

proliferarea endometrială nu se va produce. Astfel, administrarea ciclică de pogesteron nu este necesară și nu se va produce sîngerarea de privațiune

Clorchinaldolul este un compus hidrochinoleinic halogenat cu efecte antibacteriene, antimicotice și antivirale binecunoscute. El este activ mai ales asupra germenilor grampozitivi (stafilococi, strptococi), *Trichomonas vaginalis*, *Giardia* și fungi. Absorbția sa în urma administrării topice este neglijabilă, îndepărtând astfel riscul apariției reacțiilor adverse sau a interacțiunilor cu alte medicamente.

Motivarea formulării acestei combinații de substanțe medicamentoase este asocierea acțiunii lor complementare benefice asupra tractului genital feminin inferior, precum și posibil, acțiunii sitemice de supleere a deficitului hormonal determinat de încetarea funcției ovariene la menopauză. Astfel, estriolul cu clorchinaldolul combină acțiunea unui hormon cu acțiune topică locală în special în partea inferioară a tractusului genital feminin cu acțiunea unui antiseptic local cu spectru mare de acțiune. Acțiunea combinată a celor două substanțe active este salutară, deoarece procesele atroifice ale mucoasei vaginale și colului uterin secundare involuției genitale de climax produsă de carența estrogenică, se însoțesc aproape întotdeauna de procese inflamatorii de natură bacteriană, micotică, parazitară sau virală. Estrogenii ajută prin menținerea troficității locale a tractului genital inferior la apărarea antimicrobiană sau împotriva altor agenți patogeni.

În anii care preced sau urmează menopauzei (indusă chirurgical sau natural), estriolul poate fi utilizat pentru tratarea simptomelor și acuzelor legate de deficitul de estrogeni. Astfel, el este deosebit de util în tratamentul simptomelor urogenitale manifestate prin pierderi necontralate de urină, agravarea unui prolaps uterin etc. Acest fapt se explică prin originea embriologică mezodermică comună a celor două sisteme urinar și genital, motiv pentru care vezica și uretra prezintă receptori sensibili la acțiunea steroizilor ovarieni. Estrogenii au rol deosebit în asigurarea funcționării corecte a uretrei feminine, în special în asigurarea etanșietății uretrei între micțiuni. Explicația constă în rolul trofic al estrogenilor asupra mucoasei uretrei, unde întreține funcția unui plex venos subepitelial care acționează ca un aparat cavernos. După privațiunea estrogenică de climax, prin absența suportului hormonal, acest plex venos se atrofiază, motiv pentru care închiderea etanșă a uretrei este compromisă și explică de ce se produc pierderi de urină involuntare pe de o parte și acțiunea benefică a estrogenilor pe de altă parte. În plus, închiderea

incompletă a uretrei permite ascensiunea bacteriilor din mediul înconjurător. Ceea ce determină infecții urinare joase, ca, uretrite sau cistite

În continuare se dă un exemplu de realizare a invenției.

Procesul de producere a ovulelor trofice vaginale cu estriol și clorchinaldol cuprinde următoarele etape:divizarea și cântărirea materiilor prime conform formulei de fabricație, topirea excipientului în malaxor, dozarea substanței active la o anumită temperatură, micronizarea aglomerărilor de substanță activă, omogenizarea masei de ovule, dozarea și ambalarea primară.

Excipientul se aduce în vasul de topire, iar după terminarea topirii se procedează la dozarea substanței active prin dispersia progresivă într-un volum tot mai mare de excipient, astfel ca la sfârșit concentrația să fie uniformă pe fiecare ovul. Pentru a asigura o consistență uniformă a masei de ovule, acesta se va trece prin moara coloidală timp de 10-20 de minute. Mai departe, se procedează la omogenizarea masei de ovule prin punerea în funcție a unui sistem special de malaxare format dintr-un agitator tip ancoră cu racleți, agitator cu turbină și sistem de circulație exterioară. Suspensia astfel preparată, se menține la temperatura convenabilă pentru dozare și se trece mai departe la divizarea masei de ovule în instalația specială de dozare. O folie de PVC se trece printr-un sistem de matrițe care prin termoformare și sudură realizează alveole care se dozează cu masa de ovule prin injecția acestora în doza prestabilită în alveole.

Avantajele administrării ovulelor trofice cu estriol și clorchinaldol, conform invenției sunt:

- 1.Administrarea rapidă și ușoară de către pacientă.
- 2.Asigură o terapie hormonală locală de substituție trofică și antipruriginoasă.
3. Asigură o concentrație optimă efice.
- 4.Posibila absorbție vaginală evită efectul primului pasaj hepatic.
- 5.Reduce incidența și gravitatea efectelor secundare gastro-intestinale și hepatice.
- 6.Reface troficitatea mucoasei vaginale și flora vaginală, fapt ce contribuie la asigurarea stării de sănătate a populației feminine din perioada de climax.
7. Combate simptomele supărătoare provocate de pierderile involuntare și necontrolate de urină care pot deveni prin gravitatea lor un handicap social ce crează probleme de integrare femeilor cu astfel de probleme.

8. Prin combaterea deficitului de estrogeni, asigură manifestarea simptomelor supărătoare consecutive involuției de climax, din sfera genitală (dispareunie, uscăciune, prurit, disconfort, arsuri etc).

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'C. J. J.', is written over the text.

2.Revendicări.

În scopul realizării invenției, ovulele trofice cervicovaginale- cervicotrofin cu estriol și clorchinaldol, se caracterizează prin aceea că:

1. Sunt constituite conform invenției din: estriol 0,2-12 părți, de preferință 0,5 părți, clorchinaldol 50 -300 părți, de preferință 200părți și witepsol 1500 și 3000 părți, de preferință 2295 părți.

