



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2011 00697**

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

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **28.11.2014** BOPI nr. **11/2014**

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

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

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

(56) Documente din stadiul tehnicii:
WO 97/44032 A1; NZ 539019 A

(54) **OVULE ANTIINFLAMATORII ANTIMICOTICE ȘI
ANTIBACTERIENE ALCALINE CU MICONAZOL**



RO 128262 B1

1 Prezenta invenție se referă la realizarea unor ovule antiinflamatorii, alcaline, cu miconazol, destinate tratamentului infecțiilor micotice și bacteriene, cervicovaginale.

3 **WO 97/44032 A1** se referă la o compoziție farmaceutică pentru administrare locală în
5 tratamentul vaginitei, care cuprinde unul sau mai multe medicamente antivaginită, cum ar fi metronidazol și miconazol, și unul sau mai multe anestezice locale, cum ar fi lidocaină sau benzocaină.

7 **NZ 539019 A** se referă la o utilizare a unui ingredient activ antifungic și/sau antibacterian, pentru fabricarea unei forme de dozare solidă, care conține o cantitate antifungică sau antibacteriană eficientă de ingredient activ antibacterian sau antifungic, pentru tratamentul unei
9 infecții vaginale, la un pacient care necesită aceasta, în care forma de dozare solidă este potrivită pentru introducerea în vagin. Forma de dozare solidă poate fi o capsulă de gelatină
11 solidă sau un supozitor. Ingredientul activ antifungic este, în mod preferat, nitratul de miconazol, și ingredientul activ antibacterian este, în mod preferat, metronidazol. O cremă externă, care
13 conține un ingredient activ antifungic sau antibacterian, poate fi aplicată cel puțin o dată pe zi, timp de cel puțin cinci zile, după introducerea respectivei forme de dozare solidă. Astfel de
15 compoziții pot cuprinde, de asemenea, una sau mai multe probiotice. De asemenea, sunt descrise forme de dozare solide care conțin un agent antiviral. Fiecare dintre compozițiile de mai
17 sus pot fi utilizate pentru a trata o infecție a unei cavități din corp, în general.

19 Problema pe care o rezolvă invenția constă în prezentarea unor ovule antiinflamatorii, alcaline, cu miconazol, destinate tratamentului infecțiilor micotice și bacteriene, cervicovaginale.

21 Ovulele conform invenției înlătură dezavantajele descrise mai sus, prin aceea că sunt
23 constituite din 100...300 părți miconazol, de preferință, 200 părți, 1...10 părți tri-hidroximetilaminometan, de preferință, 5 părți, 50...200 părți extract liposolubil de *Chamomilla matricaria*, de preferință, 100 părți, și 1500...3000 părți excipient pe bază de gliceride ale acizilor grași
25 C₁₀...C₁₈, de preferință, 2195 părți.

Prin aplicarea invenției, se obțin următoarele avantaje:

- 27 - administrare rapidă și ușoară, chiar de către pacientă;
- asigură o terapie locală, antiinfecțioasă, antiparazitară, antifungică, antipruriginoasă
29 și antiinflamatoare;
- asigură o concentrație optimă eficace;
- 31 - absorbția vaginală minimă, dacă are loc, evită efectul primului pasaj hepatic;
- reduce incidența și gravitatea efectelor secundare gastrointestinale și hepatice.
- 33 - asocierea THAM-lui, în compoziția ovulelor, conferă acestora posibilitatea realizării unui mediu alcalin, intravaginal, după administrare, care se constituie într-un factor fizico-chimic
35 antimicotic, prin creșterea pH-lui vaginal și astfel se potențează acțiunea miconazolului;
- asocierea extractului liposolubil de *Chamomilla matricaria* potențează acțiunea
37 antiinfecțioasă a ovulelor, reprezentând un factor adjuvant în acest sens pentru miconazol.

39 Ovulele antiinflamatorii, alcaline, cu miconazol, antimicotice și antibacteriene sunt indicate pentru tratamentul vulvovaginitelor micotice, în special, candidozice, suprainfectate sau nu de floră microbiană gram-pozitivă.

41 Miconazolul este un agent fungistatic, derivat de imidazol, pentru uz local, utilizat în
43 tratamentul infecțiilor fungice. Mecanismul său de acțiune constă în inhibarea biosintezei de ergosterol, un component esențial al membranei fungilor. Prezintă acțiune și asupra unor specii de protozoare din genul *leishmania sp.*, care conțin, de asemenea, ergosterol, în membranele
45 lor. În afară de acțiunea fungistatică și antiprotozoară selectivă are, de asemenea, și acțiune bactericidă slabă asupra unor bacterii gram-pozitive. Administrarea miconazolului pe cale

RO 128262 B1

intravaginală, condiționat sub formă de ovule, prezintă avantaje certe atât din punct de vedere al eficacității tratamentului, cât și al complianței la tratament. Administrarea intravaginală prezintă avantajul realizării rapide a unor concentrații ridicate la acest nivel, iar absorbția sistemică este minimă, evitându-se reacțiile adverse ce ar putea apărea în cazul atingerii unor concentrații serice mari.

Tri(hidroximetil)aminometanul (THAM) are rol alcalinizant asupra pH-lui vaginal, fapt important pentru combaterea micozelor, deoarece acestea se dezvoltă într-un mediu acid. Diferite produse farmaceutice, care după dizolvarea lor în mediul vaginal realizează un pH acid (de obicei, pH-ul compușilor intrinseci ai medicamentului), constituie prin ele însele un impediment important în dezvoltarea acțiunii antimicotice. Alcalinizarea mediului vaginal reprezintă, în acest sens, un mijloc adjuvant eficient în facilitarea acțiunii antimicotice a substanței de bază.

Extractul liposolubil de *Chamomilla matricaria*, adăugat în compoziția ovulelor, are rol dezinfectant; cunoscut încă din timpuri străvechi pentru această acțiune, mușetelul este utilizat intens în medicina populară, datorită activității mai multor grupe de principii active: ulei esențial, polizaharide, aminoacizi, flavonoide, fitosteroli, vitaminele B și C, acid salicilic etc. Acțiunile farmacologice dovedite pentru *Chamomilla matricaria* sunt: antiinflamatoare, antispastică, sedativă, cicatrizantă, analgezică, carminativă, bacterio-fungistatică și antitoxică față de toxinele microbiene.

Excipientul pe bază de gliceride ale acizilor grași $C_{10}\dots C_{18}$ (Witepsol) are rolul de a transporta substanțele medicamentoase la locul de acțiune. Acesta prezintă o serie de calități care îl indică în acest sens: nu este iritant și nici toxic, este compatibil cu substanțele medicamentoase, este rezistent la acțiunea substanțelor oxidante, capacitate de emulsionare bună, nu necesită lubrifierea formelor și poate fi ușor turnat în forme, aspect plăcut și fără miros.

În continuare, se prezintă un exemplu de realizare a invenției.

Exemplu. După divizarea și cântărirea miconazolului, a tri-hidroximetil-aminometanului și a extractului liposolubil de *Chamomilla matricaria*, excipientul pe bază de gliceride ale acizilor grași $C_{10}\dots C_{18}$ se topește la 70°C , într-un reactor prevăzut cu manta cu apă, care este recirculată cu ajutorul unei pompe. După topirea excipientului, se coboară temperatura la $40\dots 45^{\circ}\text{C}$ și apoi se adaugă extractul de *Chamomilla matricaria*, THAM-ul și miconazolul. Prin agitare continuă, cu ajutorul agitatorului cu racleți și sub controlul riguros al temperaturii, se omogenizează componentele. Pentru a obține o dispersie foarte bună în faza lichidă a substanțelor care intră în compoziția produsului, amestecul se trece prin moara coloidală. Tot pentru asigurarea unei omogenizări uniforme a substanțelor, sistemul de agitare este prevăzut cu o agitare prin recirculare a masei de ovule, cu ajutorul unei pompe cu șneac și cu un agitator cu turbină.

Masa de supozitoare, astfel omogenizată, se trece în compartimentul de dozare, unde, cu ajutorul unei mașini, se dozează în masele programate pentru un ovul; tot în acest timp, se realizează și ambalarea primară. Întreaga operațiune se face sub agitare continuă, pentru asigurarea dispersiei uniforme a substanțelor. Dozarea are loc prin injectarea masei de supozitoare în alveole din PVC, care se obțin prin termoformare în matrițe, unde se realizează lipirea pe contur a alveolelor. În continuare, supozitoarele vaginale sunt trecute în compartimentul de solidificare, la temperatura de $11\dots 18^{\circ}\text{C}$, într-un dispozitiv special de răcire.

RO 128262 B1

1

Revendicare

3

Ovule antiinflamatorii, alcaline, cu miconazol, **caracterizate prin aceea că** sunt constituite din 100...300 părți miconazol, de preferință, 200 părți, 1...10 părți tri-hidroximetil-aminometan, de preferință, 5 părți, 50...200 părți extract liposolubil de *Chamomilla matricaria*, de preferință, 100 părți, și 1500...3000 părți excipient pe bază de gliceride ale acizilor grași

7

$C_{10}\dots C_{18}$, de preferință, 2195 părți.



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 769/2014