



(12)

BREVET DE INVENȚIE

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

(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:
US 8273730 B2; CN 102038688 (A)

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



RO 128263 B1

1 Prezenta invenție se referă la realizarea unor ovule cu rol trofic și antiinflamator, des-
tinate tratamentului tulburărilor trofice, cervicovaginale, postmenopauzale.

3 **US 8273730 B2** se referă la utilizarea unor doze mici de estriol, pe cale vaginală, pentru
tratamentul și/sau prevenirea atrofiei urogenitale, datorată deficitului de estrogen, la femei.

5 **CN 102038688 A** se referă la o capsulă moale, microemulsie, cu clorchinaldol-pro-
mestrienă, emulsionabilă vaginal și la o metodă de preparare a acesteia. Capsula moale, micro-
7 emulsie, cu clorchinaldol-promestrienă, emulsionabilă vaginal, este o capsulă moale, vaginală,
care are timpul de dizolvare favorabil și nu are stimulare locală. În invenție, clorchinaldolul, pro-
9 mestriena, fază uleioasă, agentul tensioactiv și un cosurfactant formează o soluție transparentă,
uniformă, care este o microemulsie cu granulație mai mică de 100 nm.

11 Problema pe care o rezolvă invenția constă în prezentarea unor ovule trofice, cervico-
vaginale, destinate tratamentului tulburărilor trofice, cervicovaginale, postmenopauzale.

13 Ovulele conform invenției înlătură dezavantajele descrise mai sus, prin aceea că sunt
constituite din 0,2...12 părți estriol, de preferință, 0,5 părți, 50...300 părți clorchinaldol, de prefer-
15 ință, 200 părți, și 1500...3000 părți excipient pe bază de gliceride ale acizilor grași C₁₀...C₁₈, de
preferință, 2295 părți.

17 Prin aplicarea invenției, se obțin următoarele avantaje:

- 19 - administrare rapidă și ușoară de către pacientă;
- 19 - asigură o terapie hormonală, locală, de substituție trofică și antipruriginoasă;
- 21 - asigură o concentrație optimă eficace;
- 21 - posibila absorbție vaginală evită efectul primului pasaj hepatic;
- 23 - reduce incidența și gravitatea efectelor secundare gastrointestinale și hepatice;
- 23 - reface troficitatea mucoasei vaginale și flora vaginală, fapt ce contribuie la asigurarea
stării de sănătate a populației feminine din perioada de climax;
- 25 - combate simptomele supărătoare, provocate de pierderile involuntare și necontrolate
de urină, care pot deveni, prin gravitatea acestora, un handicap social, ce creează probleme
27 de integrare a femeilor cu astfel de probleme;
- 29 - prin combaterea deficitului de estrogeni, asigură manifestarea simptomelor supără-
toare, consecutive involuției de climax, din sfera genitală (dispareunie, uscăciune, prurit, dis-
confort, arsuri etc.).

31 Tulburările trofice, cervicovaginale, postmenopauzale se manifestă prin usturimi locale,
prurit, senzație de disconfort; la acestea, se mai adaugă tulburările urinare, manifestate prin in-
33 continentă urinară de efort, iritații locale, datorită pierderilor de urină, miros neplăcut etc.

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

37 Estriolul este un estrogen natural, care deși are aceleași întrebuițări ca și estradiolul
în terapia de substituție hormonală, nu are aceleași riscuri ca acesta. Estriolul este un estrogen
39 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
41 însoțită de riscurile asociate terapiei cu estrogeni puternici. Estriolul s-a dovedit a fi eficace în
tratamentul simptomelor postmenopauzale, cum ar fi bufeuri de căldură, insomnie și scăderea
43 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
45 utilizare a estriolului intravaginal este tratamentul modificărilor morfologice ale tractului urinar
secundar menopauzei: infecții urinare recurente, incontinență urinară de efort, micțiuni frecvente
47 însoțite de disconfort. Meta-analizele asupra administrării intravaginale a estriolului relevă faptul
că acesta determină niveluri plasmatiche susținute fără incidența hiperplaziei endometriale,
49 întâlnită în cazul administrării orale a altor estrogeni.

51 Estriolul exercită efecte estrogenice, locale, slabe, la nivelul tractului genital feminin infe-
rior, refăcând troficitatea. Regenerează celulele superficiale ale epiteliului vaginal, bogate în gli-
cogen. Acestea din urmă servesc ca suport pentru flora lactică, concură la restabilirea pH-lui

fiziologic al vaginului și evită astfel recidivele inflamatorii. Folosit local, estriolul nu ar trebui să inițieze nicio 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 un timp de retenție foarte scurt la nivelul nucleelor celulelor endometriale. De aceea, dacă doza recomandată este luată o singură dată pe zi, proliferarea endometrială nu se va produce. Astfel, administrarea ciclică de progesteron nu este necesară și nu se va produce sângerarea de privațiune.

Clorchinaldolul este un compus hidrochinoleinic, halogenat, cu efecte antibacteriene, antimicotice și antivirale binecunoscute. Acesta este activ mai ales asupra germenilor gram-pozitivi (stafilococi, streptococi), *Trichomonas vaginalis*, Giardia și fungi. Absorbția acestuia 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 posibile acțiuni sistemice 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 atrofice ale mucoasei vaginale și ale colului uterin secundar 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 care urmează menopauzei (indusă chirurgical sau natural), estriolul poate fi utilizat pentru tratarea simptomelor și a acuzelor legate de deficitul de estrogeni. Astfel, acesta 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 un rol deosebit în asigurarea funcționării corecte a uretrei feminine, în special, în asigurarea etanșeității 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, cum ar fi uretrite sau cistite.

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

Exemplu. După divizarea și cântărirea a 0,5 g estriol și a 200 g clorchinaldol, 2295 g excipient pe bază de gliceride ale acizilor grași C₁₀...C₁₈ se topesc într-un malaxor, apoi după terminarea topirii, se procedează la dozarea substanței active prin dispersia progresivă într-un volum tot mai mare de excipient, astfel încât, 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 min. În continuare, se procedează la omogenizarea masei de ovule, prin punerea în funcțiune 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 din PVC se trece printr-un sistem de matrițe, care prin termoformare și sudură, realizează alveole, care se dopează cu masa de ovule, prin injecția acesteia, în doza prestabilită, în alveole.

RO 128263 B1

1

Revendicare

3

Ovule trofice, cervicovaginale, **caracterizate prin aceea că** sunt constituite din 0,2...12 părți estriol, de preferință, 0,5 părți, 50...300 părți clorchinaldol, de preferință, 200 părți, și 5 1500...3000 părți excipient pe bază de gliceride ale acizilor grași C₁₀...C₁₈, de preferință, 2295 părți.



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 770/2014