



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2011 00701**

(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:
EP 0772445 B1; WO 97/44032 A1

(54) **OVULE ANTIINFLAMATORII ALCALINIZANTE CU
METRONIDAZOL ȘI CLOTRIMAZOL**



RO 128264 B1

1 Prezenta invenție se referă la realizarea unor ovule antiinflamatorii, antibacteriene, anti-
2 parazitare și antimicotice, destinate tratamentului inflamațiilor cervicovaginale, complexe,
3 multifactoriale.

4 **EP 0772445 B1** (D1) se referă la preparate farmaceutice, supozitoare vaginale, ungu-
5 ente, soluții, soluții picături, picături vaginale, pulberi talc etc., care conțin mai multe principii
6 active diferite, și anume: a. un antibiotic, de preferință, cloramfenicol sau eritromicină; b. sulfo-
7 amidă, de preferință, sulfadiazol; c. clotrimazol (bis-fenil-(2-clorfenil)-1-imidazolil-metan) sau
8 natamicină sau nistatină; și d. nitro-metronidazol, care este metronidazol sau tinidazol sau nimo-
9 razol, împreună cu un purtător corespunzător, în cazul dat, împreună cu borax și ingrediente
și/sau purtători și/sau aditivi în sine cunoscuți.

11 **WO 97/44032 A1** (D2) prezintă o compoziție farmaceutică pentru administrare locală,
12 în tratamentul vaginitei, care cuprinde unul sau mai multe medicamente antivaginită, cum ar fi
13 metronidazol și miconazol, și una sau mai multe anestezice locale, cum ar fi lidocaină sau
benzocaină.

14 Problema pe care o rezolvă invenția constă în prezentarea unor ovule antiinflamatorii,
15 antibacteriene, antiparazitare și antimicotice, destinate tratamentului inflamațiilor cervico-
16 vaginale, complexe, multifactoriale.

17 Ovulele antiinflamatorii, antibacteriene, antiparazitare și antimicotice, conform invenției,
18 înlătură dezavantajele de mai sus, prin aceea că sunt constituite din: metronidazol
19 200...600 părți, de preferință, 500 părți, clotrimazol 20...300 părți, de preferință, 100 părți, tri-
20 hidroximetil-aminometan 2...10 părți, de preferință, 5 părți, extract liposolubil de *Chamomilla*
21 *matricaria* 50...250 părți, de preferință, 100 părți, și gliceride ale acizilor grași C₁₀...C₁₈
22 1000...3000 părți, de preferință, 1795 părți.

23 Prin aplicarea invenției, se obțin următoarele avantaje:

24 - creșterea activității terapeutice antiflogistice a ovulelor propuse, prin aceea că sunt
25 alcătuite din metronidazol, clotrimazol, THAM și extract liposolubil de *Chamomilla matricaria*,
26 înglobate într-o masă de excipient de gliceride ale acizilor grași C₁₀...C₁₈ (witepsol);

27 - asocierea metronidazolului cu clotrimazolul este benefică prin aceea că realizează un
28 efect terapeutic de potențare reciprocă asupra *Trichomonas vaginalis*, a diferitelor specii de
29 *Candida albicans*, dar și asupra diferitelor specii microbiene, în special, specii anaerobe,
30 datorită faptului că bacteriile anaerobe sunt cu predilecție sensibile la metronidazol;

31 - asocierea THAM-lui în compoziția ovulelor realizează, prin alcalinizarea mediului
32 vaginal, un factor fizic bactericid, trichomonacid și antimicotic;

33 - asocierea extractului liposolubil de *Chamomilla matricaria* crește acțiunea antiinfec-
34 țioasă, nespecifică, prin acțiunea în acest sens a uleiurilor esențiale, a polizaharidelor, a
35 flavonoizilor și a fitosterolilor din compoziția chimică a *Chamomilla matricaria*;

36 - liposolubilitatea extractului de *Chamomilla matricaria* asigură dispersia și înglobarea
37 uniformă a produsului în compoziția ovulelor;

38 - witepsolul (gliceride ale acizilor grași C₁₀...C₁₈), ca excipient în formula farmaceutică
39 propusă, are avantajul că nu este iritant sau toxic, este compatibil cu substanțele medica-
40 mentoase, este rezistent la acțiunea agenților oxidanți, după aplicarea în vagin, eliberează cu
41 ușurință substanțele medicamentoase, are capacitate de emulsionare bună, aspect plăcut și
42 fără luci;

43 - administrarea intravaginală a ovulelor prezintă avantajul că este ușor de realizat de
44 către pacientă și, prin acțiunea farmacodinamică a ovulelor, se asigură un efect antipruriginos,
45 de îndepărtare a disconfortului local, a scurgerilor patologice, locale, ca urmare a acțiunii spec-
46 trului larg de acțiune antiparazitar, antifungic și antimicotic.

47 Acțiunea ovulelor antiinflamatorii, antibacteriene, antiparazitare și antimicotice se
48 adresează patologiei flogistice cervicovaginale, care reprezintă 25...40% dintre afecțiunile
49 ginecologice. Rațiunea asocierii metronidazolului cu clotrimazol se bazează pe diversitatea
50 punctelor de atac ale celor două principii active, metronidazolul și clotrimazolul fiind active
51

asupra tulpinelor de *Trichomonas vaginalis*, dar cu mecanism de acțiune diferit. De asemenea, această asociere este o măsură care previne insurgența tulpinilor rezistente la metronidazol de *Trichomonas vaginalis*. Acest aspect este de mare relevanță practică, pentru că, adesea, terapia vaginitelor este realizată fără sprijinul controalelor de laborator. Utilizarea acestei asocieri este de mare ajutor pentru clinician, pentru că asigură, pe de o parte, eradicarea infecției, iar pe de altă parte, previne selectarea de tulpini rezistente periculoase, dotate cu sensibilitate redusă la principiul terapeutic de bază. Un alt element de interes pentru combinația metronidazol-clotrimazol este, de asemenea, reprezentat de eliminarea eventualelor trunchiuri rezistente la unul dintre cele două medicamente, precum și de reducere a riscului de suprainfectare cu *Candida albicans* și alte bacterii sensibile.

Diferite studii au demonstrat efectul de potențare al metronidazolului și al clotrimazolului, care devine extins la activitatea antimicotică și antimicrobiană. Astfel, celulele epitelului vaginal cuprind structuri de membrană receptoare față de *Candida albicans*. Dacă flora microbiană vaginală este alterată prin prezența parazitului *Trichomonas vaginalis*, se eliberează locuri receptoare de pe suprafața celulei, cu creșterea numărului de tulpini de *Candida albicans* pe suprafața celulei. Mai departe, se produce trecerea microorganismului de pe suprafața celulei, unde acesta este saprofit, în interiorul celulei, unde devine patogen. Prezența clotrimazolului, în formula propusă, este utilă, nu numai pentru că acesta potențează acțiunea antiprotozorică a metronidazolului, dar este indispensabil pentru a împiedeca dezvoltarea unei suprainfecții cu *Candida albicans*.

Adăugarea de THAM (tri-hidroxieil-aminometan), în formula propusă, va realiza un mediu alcalin intravaginal, care se va constitui într-un factor adjuvant de împiedicare a dezvoltării micozelor, știind faptul că un pH vaginal sub 4,5 (deci acid, față de pH-ul vaginal normal) favorizează apariția și dezvoltarea candidozelor.

Ovulele antibacteriene, antiparazitare și antimicotice, prin adăugarea THAM-lui în compoziția acestora, vor realiza, după dizolvarea în vagin, o alcalinizare a mediului vaginal, fapt ce le va conferi un important efect terapeutic adjuvant, antiflogistic, local.

Alcalinizarea mediului vaginal constituie un mecanism chimic important în terapeuica micozelor vaginale, datorită faptului că alcalinitatea reprezintă prin ea însăși un mediu ostil pentru dezvoltarea micozelor vulvo-vaginale.

Introducerea în formulă a extractului liposolubil de *Chamomilla matricaria* crește valoarea terapeutică a ovulelor propuse, prin aceea că *Chamomilla matricaria* are, ca acțiune farmacologică dovedită, acțiunea antiinflamatorie, cicatrizantă, analgezică, bacterio-fungistatică și antitoxică.

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

Exemplu. După divizarea și cântărirea extractului de *Chamomilla matricaria*, THAM-ul, metronidazolului și clotrimazolului, excipientul gliceride ale acizilor grași C₁₀...C₁₈ se topește la 70°C, într-un reactor prevăzut cu manta cu apă, care este recirculată cu ajutorul unei pompe. Prin recircularea apei reci, se coboară temperatura la 40...45°C, după care se adaugă extractul de *Chamomilla matricaria*, THAM-ul, metronidazolul și clotrimazolul. Se omogenizează componentele prin agitare continuă, cu ajutorul agitatorului cu racleți și sub controlul riguros al temperaturii.

Pentru asigurarea unei dispersii foarte bune în faza lichidă, amestecul solid-lichid 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 se dozează la dozatorul unei mașini de dozare și este supusă ambalării primare, sub agitare continuă. Dozarea se realizează prin injectarea masei de supozitoare în alveole din PVC, obținute în matrițe, unde se realizează lipirea pe contur a alveolelor, prin termosudare. Mai departe, supozitoarele vaginale se solidifică la temperatura de 11...18°C, într-un tunel de răcire.

RO 128264 B1

1

Revendicare

3

Ovule antiinflamatorii, antibacteriene, antiparazitare și antimicotice, **caracterizate prin aceea că sunt constituite din:** metronidazol 200...600 părți, de preferință, 500 părți, clotrimazol 20...300 părți, de preferință, 100 părți, tri-hidroximetil-aminometan 2...10 părți, de preferință, 5 părți, extract liposolubil de *Chamomilla matricaria* 50...250 părți, de preferință, 100 părți, și gliceride ale acizilor grași C₁₀...C₁₈ 1000...3000 părți, de preferință, 1795 părți.

7



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 771/2014