



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2011 00702**

(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; EP 1009414 B1

(54) **OVULE ANTIMICOTICE ALCALINIZANTE CU CLOTRIMAZOL**



RO 128265 B1

1 Prezenta invenție se referă la realizarea unor ovule pentru tratamentul proceselor
inflamatorii vulvo-vaginale, produse de diferite specii de micoze.

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

11 **EP 1009414 B1** (D2) se referă la o nouă compoziție farmaceutică, ce conține clindami-
cină și clotrimazol, utilizată pentru tratamentul infecțiilor vaginale.

13 Problema pe care o rezolvă invenția constă în prezentarea unor ovule alcalinizante, cu
clotrimazol, pentru tratamentul proceselor inflamatorii vulvo-vaginale, produse de diferite specii
de micoze.

15 Ovulele conform invenției înlătură dezavantajele descrise mai sus, prin aceea că
acestea conțin 100...300 părți clotrimazol, de preferință, 200 de părți, 2...7 părți
17 trihidroxi-aminometan (THAM), de preferință, 5 părți, 20...80 părți extract liposolubil de
Chamomilla matricaria, de preferință, 50 de părți, și 2000...3000 părți, de preferință, 2245 părți
19 excipient pe bază de gliceride ale acizilor grași C₁₀...C₁₈.

Prin aplicarea invenției, se obțin următoarele avantaje:

21 - creșterea activității antimicotice a clotrimazolului prin aceea că adăugarea de THAM
va dezvolta un mediu alcalin întravaginal care împiedică dezvoltarea micozelor, știind faptul că
23 un pH vaginal sub 4,5 (deci acid, față de pH-ul vaginal normal de 4,5...5) întreține și favorizează
aparitia și dezvoltarea candidozelor;

25 - spre deosebire de alte produse farmaceutice, cu administrare intravaginală, care, după
dizolvarea acestora, dezvoltă un pH acid (inclusiv pH-ul compușilor de dizolvare a
27 clotrimazolului, important agent antimicotic cu acțiune locală) și constituie prin ele însele un
impediment important în exercitarea acțiunii antimicotice; ovulele antimicotice, alcalinizante,
29 după administrare, vor crește pH-ul vaginal, fapt ce le conferă un important efect terapeutic,
tocmai prin alcalinizarea mediului vaginal, concomitent cu terapia antimicotică specifică;

31 - alcalizarea mediului vaginal constituie un factor adjuvant important în terapeu-
tica micozelor vaginale, datorită faptului că alcalinitatea reprezintă prin ea însăși un mediu ostil
33 pentru dezvoltarea micozelor vulvo-vaginale;

35 - introducerea în formulă a extractului liposolubil de *Chamomilla matricaria* crește valo-
rea terapeutică a ovulelor antimicotice, prin aceea că *Chamomilla matricaria* are, ca acțiune
farmacologică dovedită, acțiunea antiinflamatorie, cicatrizantă, analgezică, bacterio-fungistatică
37 și antitoxică;

39 - liposolubilitatea extractului de *Chamomilla matricaria* constituie un caracter important
al acestuia, care favorizează înglobarea și dispersarea uniformă în formula terapeutică a
produsului, fără riscul de a se separa;

41 - excipientul pe bază de gliceride ale acizilor grași C₁₀...C₁₈, Witepsolul, ales ca excipient
în formula terapeutică de mai sus, are avantajul că nu este iritant și nici toxic, este compatibil
43 cu substanțele medicamentoase, este rezistent la acțiunea agenților oxidanți, după aplicarea
în vagin, eliberează cu ușurință substanțele medicamentoase, are capacitate de emulsionare
45 bună, aspect plăcut și fără luciuri. Administrarea locală intravaginală prezintă avantajele că este
o administrare rapidă și ușoară, asigură o terapie antiinfecțioasă, antiparazitară, antifungică,
47 antipruriginoasă și antiinflamatorie, eficientă, asigură o concentrație locală optimă eficace și
reduce incidența efectelor secundare gastrointestinale și hepatice.

RO 128265 B1

Ovulele conțin în compoziția lor clotrimazol, ca substanță activă, tri-hidroximetil- amino- metan (THAM) cu rol de tampon pH, extract liposolubil de <i>Chamomilla matricaria</i> cu rol dezin- fectant și antiinflamator nespecific, ca substanțe auxiliare, și gliceride ale acizilor grași C ₁₀ ...C ₁₈ , Witepsol HI 5, ca excipient.	1 3
Acțiunea ovulelor antimicotice alcalizante are ca spectru de acțiune diferite specii de <i>Candida</i> sau speciile de <i>Torulopsis glabrata</i> și <i>Saccharomyces</i> .	5
Având în vedere că 75% dintre femeile din perioada de activitate sexuală prezintă cel puțin un episod de candidoză vaginală, că 40...50% vor face și un al doilea episod și că cel puțin 5% din populația feminină prezintă candidoză recurentă, ovelele antimicotice, alcalini- zante, din prezenta invenție, vor aduce un plus de eficiență terapeutică.	7 9
În continuare, se prezintă un exemplu de realizare a invenției.	11
Exemplu. După divizarea și cântărirea extractului de <i>Chamomilla matricaria</i> , THAM-ului și clotrimazolului, excipientul pe bază de gliceride ale acizilor grași C ₁₀ ...C ₁₈ , Witepsol HI 5, 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 <i>Chamomilla matricaria</i> , THAM-ul 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 agitare prin recircularea masei de ovule, cu ajutorul unei pompe cu șneac și cu un agitator cu turbină.	13 15 17 19 21
Masa de supozitoare se dozează la dozatorul unei mașini de dozare și ambalare pri- mară, 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.	23 25

RO 128265 B1

1

Revendicare

3

Ovule antimicotice, alcalinizante, cu clotrimazol **caracterizate prin aceea că** sunt constituite din 100...300 părți clotrimazol, de preferință, 200 de părți, 2...7 părți trihidroxi-aminometan, de preferință, 5 părți, 20...80 părți extract liposolubil de *Chamomilla matricaria*, de preferință, 50 de părți, și 2000...3000 părți, de preferință, 2245 părți excipient pe bază de gliceride ale acizilor grași C₁₀...C₁₈.

7



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 772/2014