



(12)

## BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2013 00931**

(22) Data de depozit: **28/11/2013**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **28/07/2017** BOPI nr. **7/2017**

(41) Data publicării cererii:  
**28/08/2015** BOPI nr. **8/2015**

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

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

(56) Documente din stadiul tehnicii:  
**BG 106756 (A); US 5989558 (A);**  
**RU 2256462; CN 101073620 (A)**

(54) **COMPOZIȚIE DE SUPOZITOARE FOLOSITE  
PENTRU TRATAMENTUL HEMOROIZILOR**



1 Prezentă invenție se referă la compoziție de supozitoare folosite pentru tratamentul  
hemoroizilor și fisurilor anale.

3 Din brevetul **BG 106756 (A)**, este cunoscută o formă medicamentoasă având Troxerutin  
ca substanță activă, destinată pentru tratamentul hemoroizilor, insuficienței venoase cronice,  
5 tromboflebitei acute.

De asemenea, din brevetul **US 5989558 (A)**, este cunoscută o metodă de tratare a  
7 hemoroizilor, cu *Rosmarinus officinalis*, tratament cu toxicitate scăzută și fără efecte secundare.

Din brevetul **RU 2256462**, este cunoscută o compoziție sub formă de supozitoare  
9 utilizate pentru tratamentul hemoroizilor și prostatitei, care are în compoziție propolis, cătină,  
aloe, tătănescă, sunătoare, cu efect regenerativ, antiinflamator.

11 Brevetul **CN 101073620 (A)** se referă la medicamente pe bază de plante pentru trata-  
mentul hemoroizilor din *Sanguisorba*, radix et Rhizoma rhei, stricnină, nuci croton, *Hypericum*  
13 *perforatum* (sunătoare), vaselină.

În literatură sunt cunoscute numeroase formule pentru tratamentul hemoroizilor, dar au  
15 dezavantajul că prezintă în compoziția lor cortizon, ceea ce afectează funcția sistemului imuno-  
competent sau metabolismul glucidic, crescând glicemia (**Ursula Stănescu, Anca Miron,**  
17 **Monica Hăncianu, Clara Aprotoaie: Plante medicinale de la A la Z (monografii ale**  
**produselor de interes terapeutic), vol. I și vol. II, Editura „Gr. T. Popa”, UMF Iași, 2004;**  
19 **Mirică Ecaterina, Tehnologia produselor cosmetice, vol. I, substanțe active și aditivi,**  
**editura Lolos, 2003; Mencinicopschi Gh., Bujor O, Ionescu Călinești L.: Compendiu de**  
21 **terapie naturală, Editura Medicală, 2009).**

Problema tehnică, așa cum rezultă din descriere, constă în obținerea unui tratament fără  
23 cortizon al hemoroizilor.

Formula de supozitoare conform invenției înlătură dezavantajele menționate mai sus prin  
25 aceea că sunt compuse Troxerutin 0,0875 g/supozitor, extract uleios de mușetel  
0,055 g/supozitor, extract uleios de sunătoare 0,075 g/supozitor, extract de *Calendula officinalis*  
27 0,0875 g/supozitor, ulei de rozmarin 0,075 g/supozitor g, ulei de cătină 0,075 g/supozitor, ulei  
de măsline 0,125 g/supozitor, Vitamina E (100 u.i.) 0,075 g/supozitor, Witepsol 1,407 g/supozitor,  
29 Polisorbast 80 0,625 g/supozitor, Lanolină 0,100 g/supozitor, Ceară galbenă 0,100 g/supozitor,  
Alantoină 0,025 g/supozitor, Extract de *Helleborus* 0,0125 g/supozitor.

31 Introducerea Troxerutinului în formulă este justificată prin aceea că Troxerutinul prezintă  
o serie de proprietăți farmacologice, farmacodinamice, farmacocinetice și terapeutice care sunt  
33 redate în continuare.

## *Proprietăți farmacologice*

35 Troxerutinul are apropiată antioxidante, analgezice și antiinflamatorii, crește tonusul  
capilar, și reduce permeabilitatea capilară. Ca agent antiinflamator, troxerutinul unul dintre cele  
37 mai stabile bioflavonoide, inhibă lipooxygenaza, enzimă responsabilă de producerea proceselor  
inflamatorii și alergice, de asemenea inhibă formarea prostaglandinelor, binecunoscute ca fiind  
39 cele mai importante substanțe cu rol de mediator în inflamație.

În aceeași paletă de acțiuni farmacologice, troxerutinul reduce edemul și îmbunătățește  
41 modificările trofice induse de procesele inflamatorii asupra microcirculației venoase. Aceste  
efecte se datorează inhibării agregării plachetare, fapt ce previne microtromboza care se aso-  
43 ciază frecvent cu procesele inflamatorii. De asemenea, ajută la vindecarea leziunilor vasculare  
induse de 5HTP (serotonina) sau bradikina, mediatori locali ai proceselor inflamatorii, dar și  
45 ai durerii.

## *Proprietăți farmacodinamice*

Troxeutinul este un derivat flavonoidic din grupa vitaminelor B care ameliorează circulația venoasă și tulburările trofice locale caracteristice proceselor inflamatorii localizate la nivelul prostatitelor cronice sau hemoroizilor, fiind cunoscut faptul că procesele inflamatorii, în special cele cronice, sunt însoțite de fragilitate capilară ca urmare a afectării schimburilor gazoase dintre mediul intern (intravascular) și mediul extern (spațiul interstițial). Această fragilitate capilară se traduce prin creșterea permeabilității capilare, care conduce la mărirea volumului lichidelor interstițiale și îngreunarea schimburilor gazoase ca urmare a modificării gradientelor de presiune a gazelor respiratorii (în special oxigenul și bioxidul de carbon în defavoarea oxigenului); acest fapt antrenează o scădere a oxigenării locale și concomitent o scădere a puterii de apărare întrucât hypoxia favorizează dezvoltarea germenilor microbieni și în special a celor anaerobi.

## *Proprietăți farmacocinetice*

Troxeutinul se absoarbe repede după administrare intrarectală și evită bariera hepatică, distribuindu-se în special în țesuturile locale, unde acționează un timp mai îndelungat sub forma sa activă, deoarece, după administrarea orală, intră în circuitul enterohepatic și este metabolizat la nivelul ficatului, fiind eliminat ulterior prin scaun. Prin urmare, o administrare locală permite, în mod logic, și o acțiune locală mai eficientă, ca urmare a realizării unor concentrații locale mai ridicate.

## *Proprietăți terapeutice*

Troxeutinul este utilizat în medicina tradițională chineză în special ca hemostatic. Acțiunea sa se bazează pe proprietățile sale capilaroprotectoare care constau în creșterea tonusului muscular și vascular, și scăderea permeabilității capilare.

Aceste efecte se realizează prin următoarele mecanisme:

- inhibă acțiunea hialuronidazei care degradează acidul hialuronic care, la rândul lui, are rolul de a crește sinteza de fibre conjunctive proteice ce intră în structura peretelui capilar pe care astfel îl consolidează;

- inhibă formarea de citokine prin blocarea ciclooxygenazei și lipoxigenazei cu rol în metabolismul prostaglandinic, inhibă formarea de radicali liberi de oxigen; prostaglandinele sunt mediatori importanți ai inflamației, la fel ca și radicalii liberi care, prin scăderea pH-lui, constituie un factor iritativ local cu rol în inflamație.

*Helleborus purpurascens* (familia *Ranunculaceae*) este o plantă larg folosită din timpuri străvechi pentru proprietățile sale terapeutice. *Helleborus purpurascens* conține o serie compuși chimici cu o structură complexă, din care amintim glicozide bufanolidice, din care fac parte helebrozidul și anemonima care, prin glicoliză, eliberează agliconii helebrigenina și, respectiv, protoanemonina. De asemenea, mai conține saponine, lactone, rezine etc.

Din *Helleborus purpurascens* au fost izolați prin procedee de biotehnologie extractivă o serie de componenți cu proprietăți antiinflamatorii, antiinfecțioase și antitumorale care au fost denumiți astfel: extract purificat MCS A213 cu efect de epurare a radicalilor de oxigen, extractele MCS Db213, MCS De213, OCS CD 154 și OCS DI55 cu proprietăți imunomodulatorii, extractul MCS Ab213 cu un real potențial antiinflamator.

Recent s-au descris noi mediatori ai inflamației, cum ar fi radicalii liberi de oxigen sau azot, High-Mobility-Group Box-1 (HMGB-1). HMGB-1 este o proteină cromozomială, cu activitate proinflamatoare. Ipoteza că HMGB-1 are un rol important în procesele inflamatoare cronice (artrita reumatoidă) și stările septice este dovedită de concentrația crescută a acestei citokine în aceste situații.

1 Observațiile experimentale au demonstrat că extractele din *Helleborus purpurascens*  
inhibă activitatea HMGB-1 sau blochează secreția acesteia, fapt care este benefic pentru  
3 tratarea proceselor inflamatorii.

*Chamomilla Matricaria aetheroleum* (Ulei de mușețel) a fost introdusă în formulă prin  
5 aceea că are ca principii active, un ulei bogat în chamazulenă care se formează din proazulene  
(matricină, și matricarină - substanțe amare de natură sescviterpenică), flavonozide, substanțe  
7 de natură cumarinică, colină și mucilagii. Aceste principii manifestă acțiunea antibacteriană prin  
blocarea pătrunderii bacteriilor în celule și acțiunea antiinflamatorie și antiseptică prin acțiunea  
9 de blocare a acizilor și toxinelor din materiile fecale, care constituie cauza principală a dis-  
confortului loco-regional. Acțiunea antiinflamatorie este datorată chamazulenei, iar acțiunea  
11 antiseptică este datorată proazulenelor și flavonelor.

*Hypericum perforatum aetheroleum* (Ulei de sunătoare) conține o serie de derivați  
13 antracenici (hipericină, pseudohipericină), flavonozide, acizi cafeici, clorogenic și tanin. Aceste  
principii active îi imprimă o acțiune antiseptică, astringentă, antiinflamatorie și cicatrizantă.

*Calendula Officinalis aetheroleum* (Ulei de gălbenele) are în compoziția sa saponozide  
15 (triterpenice), carotinoide, flavonoide și substanțe amare; aceste principii active îi conferă o  
acțiune cicatrizantă, antiinflamatorie și bactericidă.

*Hippophae rhamnoides aetheroleum* (Ulei de cătină) conține vitaminele B1, B2, C, PP,  
19 carotenoide, acid folic și izoramnetol, iar ca acțiune are rolul de tonifiere a țesuturilor, datorită  
complexului vitaminic pe care îl conține.

*Rozmarini aetheroleum* (Ulei de rozmarin) conține acizi polifenolcarboxilici (acidul  
21 rozmarinic este ester al acidului cafeic cu acidul hidroxidihidrocafeic, cafeic, clorogenic și  
neoclorogenic) substanțe amare cu structură triciclică de tip diterpenoid (carnosol: picrosalvină,  
23 acid carnosolic, rosmadial, rosmasol, rosmaridifenol) triterpene pentaciclice și derivați flavo-  
nici. Componentii volatili sunt reprezentați de 1,8-cineolul, pinenul, camforul, alfa-terpineolul,  
25 limonenul, cariofilenul, mircenul etc. Aceste multiple principii active au acțiune antioxidantă  
locală și de blocare a reacțiilor vasculare vegetative, în special cele vasoconstrictoare genera-  
toare de mediatorii chimici ai durerii și celorlalte simptome neplăcute ce însoțesc boala  
27 hemoroidală.

*Olivae oleum* (Ulei de măsline) este uleiul de măsline presat la rece cu acțiune emolientă  
31 locală, care ajută la eliminarea scaunului.

Vitamina E sau tocoferolul este recunoscută pentru acțiunea sa antioxidantă și trofică  
33 locală.

*Cera flava* (ceară galbenă) are acțiune cicatrizantă și antiseptică și combate septisul  
35 local generat de încărcătura microbiană patogenă ce însoțește procesul inflamator al venelor  
hemoroidale.

Supozitoarele antihemoroidale conform invenției conferă următoarele avantaje  
37 terapeutice:

39 - dozarea precisă a elementelor componente din masa de supozitoare și, deci, o acțiune  
controlată;

41 - condiționarea sub formă de supozitoare, fapt ce asigură o stabilitate mai mare a  
produsului până la utilizare;

43 - o acțiune mai bună, ținută asupra hemoroizilor interni după introducerea intrarectală  
a acestora;

45 - asigurarea unei igiene locale cu mai mare ușurință.

# RO 130471 B1

Considerații privind rezultatele terapeutice, după folosirea supozitoarelor antihemoroide, conform invenției:	1
Au fost luați în observație un număr de 200 de bolnavi suferind de hemoroizi interni și externi (boală hemoroidală) care nu au avut rezultate mulțumitoare sau pozitive la alte terapii convenționale.	3 5
Fiecărui pacient i s-a administrat câte un supozitor intrarectal seara, înainte de culcare, atunci când simptomatologia nu a fost în faza acută, sau câte 2...3 supozitoare pe zi în faza de criză hemoroidală. Supozitoarele au fost aplicate după o igienă riguroasă locală (spălarea regiunii anale și perianale cu apă și săpun și uscarea ei cu un prosop curat). Vârsta bolnavilor cuprinși în studiu a fost cuprinsă între 20 și 78 de ani, iar repartiția pe grupe de vârstă a fost următoarea:	7 9 11
- 30 cazuri cu vârsta între 20 și 30 ani;	
- 70 cazuri cu vârsta între 30 și 40 ani;	13
- 50 cazuri cu vârsta între 40 și 50 ani;	
- 20 cazuri cu vârsta între 50 și 60 ani;	15
- 30 cazuri cu vârsta cuprinsă între 60 și 78 de ani.	
Au fost înregistrate următoarele manifestări clinice: dureri locale, disconfort, usturimi, senzații de arsură, hemoragii la scaun și tenesme.	17
După 7 zile de tratament, s-a constatat o rezoluție a tuturor simptomelor locale, reducerea semnificativă în volum a buretelor hemoroidale interne și externe. Evoluția favorabilă a simptomatologiei s-a menținut și pe parcursul următoarelor săptămâni, iar după 3...4 săptămâni s-a constatat cicatrizarea completă a buretelor hemoroidale. Urmărind bolnavii timp mai îndelungat, s-a constatat că simptomele caracteristice bolii hemoroidale pot reapărea chiar fără a exista burelete hemoroidale sau boală hemoroidală propriu-zisă, datorită sensibilității locale specifice a zonei de joncțiune endo-ectodermice din regiunea anală, sensibilitate explicată prin considerente de ordin embriologic.	19 21 23 25
Mai jos, se dă un exemplu de realizare a invenției.	27
Se prepară separat pe baia de apă faza A din Vitamina E, Witepsol, Lanolină și Ceară galbenă; separat se amestecă Troxerutin 0,0875 g/supozitor, extract uleios de mușetel 0,055 g/supozitor, extract uleios de sunătoare 0,075 g/supozitor, extract de <i>Calendula officinalis</i> 0,0875 g/supozitor, ulei de rozmarin 0,075 g/supozitor g, ulei de cătină 0,075 g/supozitor, ulei de măsline 0,125 g/supozitor și se obține faza B. Se adaugă peste faza A, extractul de <i>Helleborus</i> , alantoină și apoi faza B, după care se toarnă în supozitoare la 36...38°C.	29 31 33

## Revendicare

Compoziție de supozitoare pentru tratamentul hemeroizilor, **caracterizată prin aceea că** sunt constituite din Troxerutin 0,0875 g/supozitor, extract uleios de mușețel 0,055 g/supozitor, extract uleios de sunătoare 0,075 g/supozitor, extract de *Calendula officinalis* 0,0875 g/supozitor, ulei de rozmarin 0,075 g/supozitor, ulei de cătină 0,075 g/supozitor, ulei de măsline 0,125 g/supozitor, Vitamina E (100 u.i.) 0,075 g/supozitor, Witepsol 1,407 g/supozitor, Polisorbat 80 0,625 g/supozitor, lanolină 0,100 g/supozitor, ceară galbenă 0,100 g/supozitor, alantoină 0,025 g/supozitor, extract de *Helleborus* 0,0125 g/supozitor.



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM  
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci  
sub comanda nr. 337/2017