



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2017 00096

(22) Data de depozit: 20/02/2017

(41) Data publicării cererii:
30/08/2018 BOPI nr. 8/2018

(71) Solicitant:
• ZANOSCHI CHRISTACHE, STR. PINULUI
NR. 9, IAȘI, IS, RO

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

(54) OVULE ANTIINFLAMATOARE CU WITEPSOL H15
PENTRU TRATAMENTUL INFECȚIILOR CERVICOVAGINALE

(57) Rezumat:

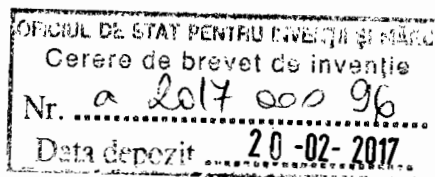
Invenția se referă la o compoziție de ovule antiinflamatoare pentru tratamentul infecțiilor cervicovaginale. Compoziția, conform invenției, este constituită din 200 mg cloramfenicol, 500 mg metronidazol, 150 mg

nistatin, 15 mg hidrocortizon acetat și 2230 mg excipient de condiționare de tip grăsime semisintetică.

Revendicări: 1

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).





Prezenta invenție se referă la formularea și prepararea unor ovule antiinflamatoare cu Witepsol H15 pentru tratamentul infecțiilor cervicovaginale și a stărilor precanceroase ale colului uterin.

Acțiunea antiinflamtoare cuprinde toate clasele patogene ale ecosistemului vaginal: germeni microbieni, protozoare (*Trichomonas vaginalis*), micoze la care se adaugă și clasa agenților inframicrobieni: chlamidii, micoplasme și rickettsii. Avantajul tratării și clasei agenților inframicrobieni cu ovulele antiinflamatorii propuse, prezintă avantajul că pentru evidențierea lor este necesară o metodologie de laborator mai costisitoare și mai laborioasă.

Problema pe care o rezolvă invenția este de a stabili substanțele care se asociază și proporția lor pentru a conduce la scopul propus.

Ovulele conform invenției sunt constituite din 50... 300 mg, de preferință 200 mg cloramfenicol, 25.... 800 mg metronidazol, de preferință 500 mg metronidazol, 25 ... 500 mg nistatin, de preferință 150 mg nistatin, 5 ... 55 mg hidrocortizon acetat, de preferință 15 mg hidrocortizon acetat, 1000... 4000 mg grăsime semisintetică Witepsol H15, de preferință 2.230 mg grăsime semisintetică.

Avantajele folosirii ovulelor antiinflamatorii propuse pentru tratamentul infecțiilor cervicovaginale și a stărilor precanceroase ale colului uterin, conform invenției, sunt următoarele:

- Substanțele chimice care intră în compoziția ovulelor acționează pe toate clasele patogene ale ecosistemului vaginal:germeni microbieni, protozoare, micoze, la care se adaugă clasa germenilor inframicrobieni: chlamidii, micoplasme și rickettsii. (Acestea sunt cele mai mici procariote și singurele fără perete celular)
- administrarea intravaginală are avantajul că realizează o mare concentrație locală de substanțe active; astfel, studiile de farmacocinetică au arătat că în administrarea locală concentrația în pereții vaginali și în mucoasa colului uterin este de 10 ori mai mare față de administrarea parenterală, orală sau rectală;
- aceste concentrații locale sunt obținute prin doze relativ mici de substanțe active față de dozele sistemice ale aceluiași substanțe, fapt ce face ca alături de absorbția sistemică redusă, contraindicațiile și accidentele locale să fie foarte rare; (atunci când acestea există se datorează fie intoleranței sau hipersensibilității la unul dintre componente preparatului, specifice fiecărui individ);
- prin tratamentul simultan al celor patru clase de agenți patogeni ce pot fi implicați în etiologia cervico-vaginitelor, se previn, în mare parte, recidivele întâlnite în tratamentele cu alte produse care vizează una sau două clase dintre agenții patogeni care fiind distruși favorizează formele saproflte potențial patogene

de germeni microbieni sau micoze; acestea, scăpând de acțiunea inhibitorie a agenților patogeni distruși care constituiau flora dominantă, deci prin ruperea echilibrului dintre agenții patogeni și cei saprofiți, patogeni și determină recidive. Posibilele recidive se datoresc și recontaminării (partener, lenjerie intimă, obiecte de toalete, igienă locală deficitară, consum de alcool, dulciuri concentrate);

- Witepsolul H15, excipientul care încorporează principiile active, are el însăși un important rol terapeutic; astfel fiind o grăsime semisintetică, Witepsolul îndeplinește, pe lângă acțiunea de transportor al substanțelor active, și un important rol trofic asupra mucoasei cervico-vaginale afectată în procesele inflamatorii de diferite origini.

Acțiunea profilactică în stările precanceroase ale colului uterin se datorește următoarelor acțiuni:

- acțiunea asupra chlamidiei trachomatis implicată în etiologia carcinomului cervical;

- creșterea puterii locale de apărare prin tratamentul proceselor inflamatorii de diferite etiologii, știut fiind faptul că procesele inflamatorii cronice sunt pot sta la originea neoplaziilor;

- în legătură cu acțiunea asupra HPV (implicat în etiologia cancerului de col uterin), poate fi vorba, fie de o acțiune directă asupra formei episomale a HPV sau prin tratamentul proceselor inflamatorii locale se îndepărtează o spină iritativă ce favorizează evoluția HPV. În sprijinul acestei idei, este incidența mare a neoplaziei cervicale la populațiile cu igienă locală deficitară și cu asistență medicală precară.

Acțiune farmacoterapeutică. Ovulele antiinflamatorii propuse sunt active pe întreaga biocenoză vaginală implicată în producerea cervico-vaginitelor și în inflamațiile genitale interne datorită principiilor active care vor acționa pe cele patru mari clase de agenți patogeni implicați în producerea inflamațiilor cervicovaginale. Compoziția chimică complexă a ovulelor asigură vindecarea proceselor inflamatorii de la nivelul vaginului, colului uterin, organelor genitale interne, precum și a inflamațiilor pelvine de diferite cauze.

În ceea ce privește formularea ovulelor antiinflamatoare propuse și modul administrare, se impun următoarele precizări:

-Încă din 1978 metronidazolul a fost considerat ca medicamentul de elecție pentru tratamentul vaginozei bacteriene el fiind activ pe bacili Gram-pozitiv anaerobi, bacili Gram-negativi anaerobi, cocci anaerobi și protozare și având o eficiență de 70-90%. Metronidazolul este **recomandat ca fiind tratamentul de elecție în vaginoza bacteriană (afecțiune caracterizată prin predominanța florei anaerobe) și în trichomoniaza genitală.**

Dar **metronidazolul nu este activ pe cocci Gram-pozitivi;** pentru acest motiv, dacă se aplică un tratament numai cu metronidazol și frotiul efectuat la începutul tratamentului arată cocci Gram-pozitiv, atunci se poate considera că frotiul

are valoare predictivă de recidivă în proporție de 79,9% încă din prima lună după tratament. Acțiunea benefică a metronidazolului se manifestă și prin aceea că nu are efecte negative asupra lactobacililor (flora vaginală normală dominantă) din contră, **metronidazolul ajută la refacerea florei cu lactobacil**, fapt confirmat și de datele din literatură.

-Cloramfenicolul alt component al ovulelor antiinflamatoare propuse cuprinde în spectrul său de **acțiune tocmai cocci Gram-pozitivi**, completând astfel în mod fericit acțiunea metronidazolului și explicând absența sau raritatea recidivelor.

În plus cloramfenicolul este activ pe **chlamydii, micoplasme și rickettsii, care sunt invariabil sensibile la cloramfenicol**. Pentru evidențierea chlamydiilor, micoplasmelor și rickettsiilor sunt necesare teste de laborator scumpe și laborioase (reacții imunologice, culturi de celule etc), iar **incidența lor în infecțiile genitale este destul de ridicată ajungând la 25%** din cazuri, inclusiv bărbații cu uretrite negonococice. Acest ultim aspect care privește cloramfenicolul explică **eficiența tratamentului cu ovulele antiinflamatorii propuse într-o serie de cazuri rezistente la alte tratamente**.

- Nistatina este activă pe *Candida albicans* și alte diferite specii de *Candida* acționând astfel atât asupra candidozelor prezente, dar mai ales previne instalarea fungilor ca o consecință secundară tratamentului cu antibiotice.

-Hidrocortizonul acetat are acțiune antiinflamatorie nespecifică, fapt ce explică acțiunea benefică a ovulelor antiinflamatorii în procesele inflamatorii pelvine nespecifice.

Cervicitele și endocervicitele pot fi determinate uneori de *Chlamydia trachomatis*, specii de micoplasme, virusul herpes simplex și *N. Gonorrhoeae*. Izolarea organismului *C. Trachomatis* se face pe culturi de țesuturi, iar identificarea micoplasmelor se face prin reacții de imunofluorescență. Dacă posibilitățile nu permit punerea în evidență a acestora și dacă nu a fost pus în evidență pe culturi *N. Gonorrhoeae*, tratamentul cu ovulele antiinflamatorii propuse care conțin cloramfenicol este de elecție pentru micoplasme și chlamidii datorită sensibilității invariabile a acestora la cloramfenicol.

Infecțiile cervico-vaginale sunt strâns legate de inflamațiile pelvine, studiile și observațiile arătând că practic nu există inflamație pelvină fără procese inflamatorii vulvo-vaginale.

Acest aspect explică rezultatele foarte bune obținute cu ovulele antiinflamatorii propuse în tratamentul proceselor inflamatorii pelvine (parametrite, anexite, pelvipertonite etc).

Vulvovaginita poate fi una din cauzele infecției urinare, germenii uropatogeni găsiindu-se într-un procent mult mai mare la nivelul vaginului și vulvei, iar acest aspect arată rolul tratamentului cu ovule antiinflamatoare în prevenirea infecțiilor urinare joase.

Prima cauză a infecțiilor materno-fetale o reprezintă cervico-vaginitele. Complicațiile infecțioase ale avortului sunt mult mai frecvente la femeile cu infecție vaginală, risc deosebit prezentând infecția cu *Clostridium perfringens*.

Infecția amniotică, ruptura prematură a membranelor, copil cu greutatea mică la naștere sunt puternic asociate cu infecțiile cervico-vaginale, contaminarea producându-se în marea majoritate a cazurilor cu germeni din vagin; culturile făcute din lichidul amniotic și din vagin au arătat în caz de infecție amniotică o „corespondență perfectă între flora microbiană vaginală și germenii obținuți prin cultură din lichidul amniotic”.

O floră vaginală patologică poate fi considerată ca având funcție predictivă asupra nașterii premature chiar în primul trimestru de sarcină, dacă infecția este în evidență.

Aceste ultime elemente vin să întărească utilizarea ovulelor antiinflamatorii propuse în special în ultimul trimestru de sarcină pentru tratamentul infecțiilor cervico-vaginale și profilaxia afecțiunilor asociate cu sarcina arătate mai sus.

Înainte de efectuarea citotestului, întotdeauna se vor asana infecțiile locale cervico- vaginale, după care se va trece la recoltare, tratamentul cu Cervugid având rolul de a clarifica câmpul microscopic și a ajuta la interpretarea corectă a frotiului.

În infecțiile cu Virusul Papilomei Umane (HPV- demonstrat și recunoscut ca fiind agentul etiologic al cancerului de col uterin) unde citotestul în sistemul Bethesda este ASCUS, LSGL, HSGL sau AGUS administrarea a trei cure de Cervugid a condus aproape în toate situațiile (peste 97%) la normalizarea citotestului pentru clasele ASCUS, AGUS, LSGL. Prin această acțiune Cervugidul are rol profilactic în cancerul de col uterin. Când citotestul este HSGL 2-3 cure de tratament (o cură constând în trei cutii administrate intravaginal cu pauză de 7 zile între cutii a dus la normalizarea citotestului în marea majoritate a cazurilor).

În cervicitele însoțite de eroziuni sau ulceratii sunt necesare administrarea a trei cutii cu pauză de 7 zile între ele, pentru a prinde formele sporulate de agenți care germinează între timp. Rezultate foarte bune s-au obținut în toate procesele inflamatorii pelvine (congestii pelvine, metrite, anexite, celulite pelvine, pelviperitonite și procese inflamatorii care însoțesc formațiunile tumorale benigne sau maligne), în chisturile ovariene neoperabile (de dimensiuni mici), în tulburările menstruale (însoțite de fluxuri abundente și dureri, cauzate de procese inflamatorii locale fără manifestări zgomotoase).

Ovulele antiinflamatoare propuse sunt de asemenea, indicate pentru aseptizarea

locală înaintea intervențiilor în sfera genitală: histerosalpingografii, biopsii cervicale, histerectomii, anexectomii etc, precum și la bolnavele tratate cu imunosupresoare, citostatice sau corticosteroizi unde puterea de apărare a organismului scade.

În timpul tratamentului și după tratament se va acorda o atenție deosebită prevenirii recontaminării. Pentru aceasta, toaleta intimă se va face după spălare bine cu apă și săpun pe mâini (4-5 min), vasele folosite vor fi perfect curate (se vor opări și dezinfecta cu alcool), apa întrebuițată pentru toaletă va fi fiartă și apoi răcită, lenjeria intimă se schimbă zilnic, se fierbe și se calcă cu fierul încins; se va trata obligatoriu partenerul dacă este bolnav sau purtător sănătos (verificându-se prin control la specialist); întotdeauna înainte de contact partenerul se va spăla pe organele genitale externe cu apă și săpun.

Ca regim alimentar, se vor evita alimentele dulci concentrate și cele condimentate (usturoi, ceapă, ardei, alimente sărate și conservate) deoarece produc congestie pelvină și întrețin procesele inflamatorii.

În continuare se dă un exemplu de realizare a ovulelor.

Pentru obținerea de ovule antiinflamatoare propuse, se iau în lucru un multiplu de: 200 mg cloramfenicol, 500 mg metronidazol, 150mg nistatin, 15 mg hidrocortizon acetat, 2230 mg witepsol H15, în funcție de cantitatea dorită a se obține.

Într-un reactor prevăzut cu agitare mecanică, sistem de încălzire, termostat, ștuțuri de încărcare și golire și refrigerent ascendent, se introduc substanțele cântărite, raportate la proporțiile de mai sus. Se încălzește Witepsolul H15 până la topire, după care se pornește agitarea. Amestecul rezultat se dă prin moară coloidală care are rolul de a microniza particulele grosolane.

Printr-un sistem de circuit închis se transvazează masa astfel pregătită în vasul de dozare de pe echipamentul de formare a alveolelor din folie de PVC, dopare, răcire, sudare și franjurare. Banda se secționează în blistere de câte 6 sau 12 ovule care se ambalează în pliante inscripționate cu datele identificare ale medicamentului.

Modul de utilizare: Se va administra câte un ovul seara înainte de culcare, intravaginal, timp de 12 zile. Se va repeta de două ori în cervicitele ulcerate până la cicatrizarea acestora, după o pauză de 7 zile între perioadele de administrare, pentru a prinde formele sporulate agenți patogeni care germinează între timp. În procesele inflamatorii genitale interne se poate asocia, la nevoie, și cu alte medicamente administrate pe cale generală, la indicația medicului curant. Administrarea se poate realiza fără probleme și pe timpul ciclului menstrual, exceptând situațiile în care este posibilă exagerarea durerilor de ciclu, când se va administra numai între menstruații.

Contraindicații: Nu se va administra la bolnavele care prezintă intoleranță la unul dintre componentele medicamentului și nici la gravide în timpul primului trimestru de sarcină. De asemenea, este contraindicat în afecțiunile hematologice severe, alergice, insuficiență hepatică sau renală severă, diabet steroidic, ulcer gastro-duodenal activ, hipertensiune arterială malignă.

Considerații privind rezultatele clinice ale tratamentului cu "Ovule antiinflamatoare pentru tratamentul infecțiilor cervicovaginale cu Witepsol H15"

Număr pacienți cuprinși în studiu: - 210 pacienți

- 180 de paciente au terminat studiul.

Desfășurarea studiului a constat în:

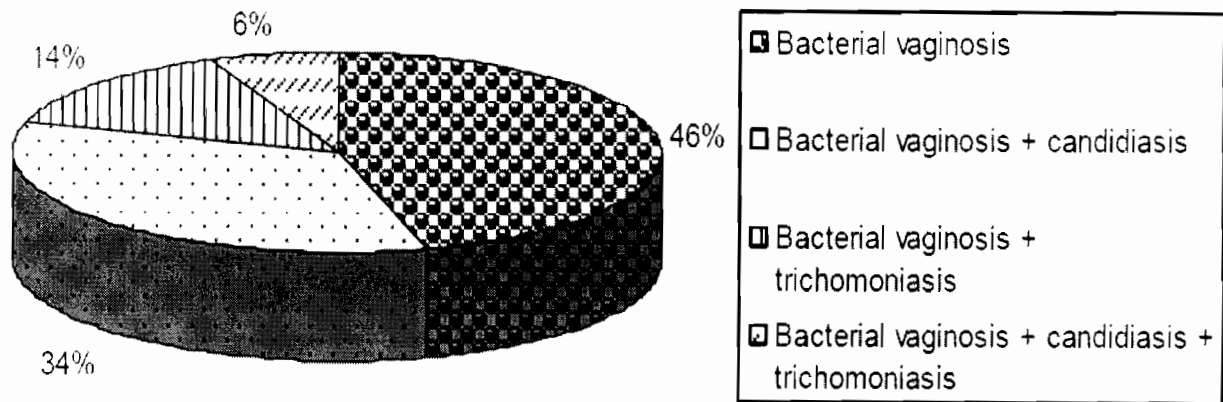
- recoltarea secreției vaginale la bolnavele selectate,
- efectuarea de culturi,
- determinarea agenților patogeni la începutul tratamentului,
- culturi de control la terminarea tratamentului.

Rezultate:

Repartiția diferitelor forme de vaginită la cele 180 paciente a fost:

- Vaginite și cervicite produse de *Candida* spp. asociate cu alte tipuri de bacterii la 42 de paciente;
- Vaginite și cervicite produse de *Trichomonas vaginalis* asociate cu alte tipuri de bacterii la 4 cazuri;
- Vaginite și cervicite produse bacterii aerobe și anaerobe (Gram pozitiv și Gram negative, *Clostridium*) la 29 de cazuri
- Vaginite și cervicite produse bacterii aerobe (Gram pozitiv și Gram negativ) la 104 cazuri.

Repartiția în procente ale acestor entități este reprezentată în următoarea figură:



-Media vindecării a fost de peste 77,07 din cazuri.

-In infecțiile aerobe mixte vindecarea a fost 82,11%.

-In infecțiile mixte aerobe și anaerobe vindecarea a fost 75,86%

-In infecțiile cu candida și bacterii vindecarea a fost 71,43%.

Concluzii privind eficacitatea administrării medicamentului cu ovulele antiinflamatorii propuse.

I. Evaluarea florei microbiene

Evaluarea rezultatelor s-a făcut pe baza:

- criteriilor lui Amsel
- indicelui sau scorului lui Nugent și Spiegel.

Evaluarea după criteriile lui Amsel, a constatat:

1.-Dispariția mirosului vaginal fetid, de pește alterat, ce apare în special postcoital și a secreției vaginale patologice;

1. **-Modificarea culorii cenușii a secrețiilor vaginale care tapeta pereții vaginali;**

2. **-Revenirea la normal a pH-ul vaginal, în jurul valorii de 4,5;**

3. **-Dispariția din câmpul microscopic al secrețiilor vaginale a celulelor indicatoare sau celule "clue" și apariția leucocitelor.** (In cazurile avansate de vaginoză bacteriană, peste 20 % din celulele epiteliale sunt celule "clue"; acestea sunt celule epiteliale vaginale superficiale pe a căror suprafață exterioară aderă germeni microbieni, de obicei *G. Vaginalis*, care dau formei celulei un aspect neregulat „prăfuit” și care sunt vizibile la microscop).

4. **- Testul Whiff (testul - mirosului) -negativ . (Tratarea secrețiilor vaginale cu o soluție alcalină de KOH 10% produce un miros fetid, de pește alterat, datorită prezenței, aminelor anormale în fluidul vaginal).**

Determinarea indicelui sau scorului lui Nugent și Spiegel.

I.-Determinarea cantitativă a diferitelor morfotipuri de bacterii, în urma colorației Gram și înregistrarea numerică acestor la microscopul cu imersie (X1000), pe o scară gradată de la 1+ la 4 + în care: 0 = absența bacteriilor din câmpul microscopic; 1+ = nu mai puțin de un tip de bacterie pe câmp; 2+ = unu-patru tipuri diferite; 3+ = de 5 la 30 tipuri și 4+ = 30 sau mai multe tipuri de bacterii.

După terminarea tratamentului cu **Ovule antiinflamatoare cu Witepsol H15 pentru tratamentul infecțiilor cervicovaginale**, analiza secreției a pus în evidență o reducere aproape totală a diferitelor tipuri de bacterii și anume:

- Bacili Gram-variabili mici de la 97,6% la 1,3%,
- Bacili mici Gram-negativ de la 90,5% la 0,
- Bacili curbați Gram-variabili de la 24,2% la 1,5%,
- Cocci Gram-pozitiv de la 20% la 0, iar
- Bacilii mari Gram-pozitiv (B.Lactic) s-au dezvoltat, fiind prezenți într- o proporție majoritară.

Două aspecte frapază la o primă analiză a tipurilor bacterii după aspectul lor morfologic și anume:

- Flora microbiană este mixtă (formată din mai multe tipuri la același subiect);
- Prezența bacililor mari Gram-pozitiv într-un număr nesemnificativ (1+ sau 2+) la începutul tratamentului în 33,1% din cazuri.

Analiza tipurilor de bacterii după tratament arată o predominanță netă a florei lactice (bacili mari Gram-pozitiv) în secrețiile vaginale.

Cu mici diferențe aceste aspecte se mențin și la celalte două examene ale florei vaginale la o lună și respectiv la trei luni.

II.Evaluarea absorbției în mediul intern a substanțelor din compoziția Ovulelor antiinflamatoare pentru tratamentul infecțiilor cervicovaginale cu Witepsol H15

În scopul determinării absorbției în mediul intern a substanțelor din compoziția medicamentului Ovule antiinflamatoare cu Witepsol H15 pentru tratamentul infecțiilor cervicovaginale, s-a întreprins un studiu clinic pentru evaluarea farmacocineticii și toleranței locale după o singură doză de ovule antiinflamatorii la femeie, subiecți sănătoși.

După îndeplinirea formalităților legale și administrative s-a trecut la efectuarea studiului propriu zis.

Femei sănătoase cuprinse în studiu: 14

Modul de lucru:

-administrarea intravaginală a unei doze unice de Ovule antiinflamatoare pentru tratamentul infecțiilor cervicovaginale cu Witepsol H15

- recoltarea de eșanțioane de sânge 0,15ml pe eșanțion, câte 15 eșanțioane pe fiecare subiect, pe durata a 24 de ore.

S-au recoltat în total 240 eșanțioane.

Substanțe dozate în sânge:

- Metronidazolul,
- Cloramfeneicolul și
- HCA.

Nistatina nu s-a luat în calcul deoarece aceasta nu se absoarbe nici din tubul digestiv și nici din căile genitale inferioare.

Sintetiza datelor datele studiului de farmacocinetică:

Metronidazolul

-Peak-ul concentrației metronidazolului a fost de 2124 ng/ml;

(Un nanogram este egal cu 10 la minus 9 dintr-un gram s-au 1/1000.000.000 și a fost atins după o medie de 16 ore.

-în alte studii clinice publicate, absorbția metronidazolului după administrarea intravaginală produce un peak al concentrației plasmatice de 1,9micrograme (1/1000.000), în medie după 7,7 ore.

-Comparat cu administrarea orală, studiul respectiv arată că numai 25% din cantitatea administrată intravaginal se absoarbe;

-Un alt aspect pe care îl subliniază studiul este că deși procentul de absorbție după admnistrarea vaginală este similar cu cel al altor produse similare, în cazul metronidazolului, timpul de absorbție este mult prelungit, ceea ce favorizează acțiunea locală a produsului.

Cloramfenicolul

-Peak-ul concentrației a fost de 74,67ng/ml.

-A fost atins după 18 ore.

Comparând acest aspect cu alte date din literatură, rezultă că mai puțin din 1% din cloramfenicolul cu administrare intravaginală se absoarbe în circulația sistemică.

Dacă luăm în considerație că doar concentrații plasmatice peste 26 micrograme/ml (1/1000.000) sunt considerate toxice, rezultă că nivelul concentrației plasmatice după administrarea de Ovule antiinflamatoare cu Witepsol H15 pentru tratamentul infecțiilor cervicovaginale poate fi considerat sigur, fără potențial toxic.

Hidrocortizonul acetat

-Absorbție vaginală a fost foarte mică, încât nu au putut fi validate metodele analitice de determinare cantitativă și analizele nu au putut fi efectuate.

În concluzie. Absorbția vaginală a componentelor medicamentului Cervugid este foarte mică, mult sub limita toxicității acestora, iar acest aspect fundamentează siguranța **Ovulelor antiinflamatoare pentru tratamentul infecțiilor cervicovaginale cu Witepsol H15** care în timpul celor 15 ani de când este pus pe piață, nu a înregistrat decât o singură reacție adversă.

Revendicare

Ovule antiinflamatoare cu Witepsol H15 pentru tratamentul infecțiilor cervicovaginale se caracterizează prin aceea că sunt constituite din 50 ... 300 mg cloramfenicol, de preferință 200 mg, 25 ... 800 mg metronidazol, de preferință 500 mg, 25...500 mg nistatin, de preferință 150 mg, 5 ... 55 mg hidrocortizon acetat, de preferință 15 mg, 1000 ... 4000 mg grăsime semisintetică, de preferință 2.230 mg grăsime semisintetică.