



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO  
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA NUMERO	102007901528784
Data Deposito	04/06/2007
Data Pubblicazione	04/12/2008

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

FORMULAZIONI TOPICHE PER LA PREVENZIONE E IL TRATTAMENTO DEGLI STATI  
INFIAMMATORI E/O INFETTIVI DELL'AERA GENITALE

7963 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

MAB/mc **“FORMULAZIONI TOPICHE PER LA PREVENZIONE E IL TRATTAMENTO DEGLI STATI INFIAMMATORI E/O INFETTIVI DELL’AREA GENITALE”**

a nome : **VELLEJA RESEARCH s.r.l.**

con sede in: Milano

\* \* \*

La presente invenzione ha per oggetto formulazioni topiche finalizzate alla prevenzione e al trattamento degli stati infiammatori e/o infettivi a prevalente localizzazione genitale con particolare riferimento alle vaginosi, alle vaginiti e alle vulvo-vaginiti anche con caratteristiche recidivanti.

#### **TECNICA PRECEDENTE**

Le infezioni all’apparato genitale femminile, vaginosi, vaginiti e vulvo-vaginiti, rappresentano uno dei problemi ginecologici più diffusi la cui incidenza sembra essere in aumento.

Benché le cause siano diverse e numerose, e non sempre di natura infettiva, la grande maggioranza delle diagnosi si riferisce a:

- 1) vaginosi batteriche, e cioè a sindromi polimicrobiche caratterizzate da una radicale modificazione dell’ecosistema vaginale consistente, in particolare, nella sostituzione della normale flora lattobacillare da parte di flora patogena a prevalente composizione anaerobica (molto spesso causate o complicate da infezioni sostenute da *Gardnerella*);
- 2) vaginiti e vulvo-vaginiti da *Candida*;
- 3) vaginiti da *Trichomonas vaginalis*.

Le vaginosi batteriche rappresentano la più comune infezione vaginale e/o vulvo-vaginale della donna in età fertile. I fattori predisponenti per queste alterazioni della flora batterica vaginale sono numerosi, ad esempio: igiene intima non corretta, applicazione di diaframmi intrauterini, deficit immunitari, diabete, attività sessuale con più partner. Il sintomo più caratteristico delle vaginosi batteriche sono le perdite vaginali che si presentano abbondanti, maleodoranti e di colore grigiastro; raramente può comparire anche prurito, bruciore vaginale e dolore nei rapporti sessuali. Batteri patogeni, generalmente la *Gardnerella vaginalis*, che sostituiscono quasi completamente la normale flora batterica lattobacillare, sono una delle più comuni cause di vaginosi.

Mentre nelle vaginosi, pur verificandosi un aumento delle perdite vaginali, non è possibile dimostrare la presenza di un vero e proprio stato infiammatorio, le vaginiti in genere si manifestano con sintomi quali bruciore, leucorrea, prurito e infiammazione della mucosa che risultano molto fastidiosi, influiscono pesantemente sulla qualità di vita delle pazienti e, spesso, sono recidivanti.

La vaginite è un'infezione della vagina che si può manifestare in donne di tutte le età e che se si estende anche alla vulva, ovvero ai genitali esterni, prende il nome di vulvo-vaginite. Frequentemente, nelle vulvo-vaginiti, ruolo chiave (in termini infettivi) è giocato da funghi del genere *Candida*.

Queste infiammazioni possono essere episodiche, recidivanti (ossia si manifestano nuovamente dopo la cura) e, in alcuni casi, addirittura croniche.

Come già detto un fungo, la *Candida albicans*, che è abitualmente

presente nell'organismo, ma che in alcune circostanze può diventare patogeno, è una delle principali cause a cui far risalire il disturbo. I sintomi della vaginite e della vulvo-vaginite da Candida comprendono: leucorrea, cioè perdite vaginali biancastre e grumose della consistenza caratteristica, prurito, bruciore e, talvolta, dolore nell'urinare. È possibile la trasmissione per via sessuale.

Altro agente patogeno molto spesso coinvolto nelle manifestazioni, sia episodiche che recidivanti, di vaginite e/o vulvo-vaginite è un protozoo, noto come *Trichomonas vaginalis*, che viene trasmesso per via sessuale e che provoca la comparsa di abbondanti perdite vaginali, maleodoranti e di colore giallo-verdastro che frequentemente si accompagnano ad intenso prurito, dolore durante i rapporti sessuali, fastidi nell'urinare.

Nelle situazioni fin qui descritte terapie (locali o sistemiche) di riferimento e di uso consolidato sono quelle a base di anti-micotici, anti-batterici, corticosteroidi, antinfiammatori non steroidei o xilocaina e suoi derivati (quando la componente prurito è maggioritaria), oppure antistaminici (solo orali). Se nelle situazioni episodiche tali terapie non necessitano di essere sostituite in quanto i vantaggi derivanti da un loro uso di gran lunga superano i potenziali rischi (effetti collaterali, indesiderati, reazioni di tossicità locale, sensibilizzazioni), nelle situazioni recidivanti la possibilità di un approccio terapeutico preventivo risulterebbe senza dubbio vincente.

#### **DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE**

La presente invenzione ha per oggetto formulazioni vaginali topiche, efficaci nel contrastare sintomatologia e decorso in caso di vaginosi, vaginiti e vulvo-vaginiti soprattutto nella loro componente recidivante.

Le composizioni della presente invenzione contengono:

- a) estratto di *Zanthoxylum bungeanum*;
- b) acido 18-beta glicirretico;
- c) olio essenziale di *Matricaria chamomilla*;
- d) olio essenziale di *Melaleuca alternifolia*;
- e) estratto di *Curcuma longa* o curcumina;
- f) acido lattico o propionico.

Più particolarmente, le composizioni della presente invenzione contengono:

- a) frazione attiva ottenuta dall'estrazione dello *Zanthoxylum bungeanum*;
- b) acido 18-beta glicirretico da radice di *Glycyrrhiza glabra*;
- c) frazione attiva dell'olio essenziale di *Matricaria chamomilla*;
- d) frazione attiva dell'olio essenziale di *Melaleuca alternifolia*;
- e) frazione attiva ottenuta da *Curcuma longa*;
- f) acido lattico o propionico.

Tali composizioni si sono dimostrate in effetti capace di ridurre il decorso clinico e le possibile recidive dei disturbi sopra descritti.

Secondo un aspetto preferito della presente invenzione, la frazione attiva ottenuta dall'estrazione dello *Zanthoxylum bungeanum* è un estratto lipofilo standardizzato contenente circa il 30% in alchilamidi (idrossi-alfa/beta/gamma-sanshooli) che viene preparato per estrazione e successivo frazionamento con CO<sub>2</sub> in fase ipercritica.

Secondo un aspetto preferito della presente invenzione, la frazione attiva dell'olio essenziale di *Matricaria chamomilla* è titolata in bisabololo tra

il 5 e il 50%, più preferibilmente al 45%.

Secondo un aspetto preferito della presente invenzione, l'acido 18-beta glicirretico da radice di *Glycyrrhiza glabra* e la frazione attiva ottenuta da *Curcuma longa* saranno presenti in forma complessata con fosfolipidi (fitosoma).

In termini generali, il fitosoma è un'entità chimica determinata dall'interazione stechiometrica, eseguita in solvente aprotico, di una frazione polifenolica standardizzata o di un suo componente purificato con i fosfolipidi estratti dalla soia (*Glycine max*). Tali fosfolipidi appartengono alla classe delle distearoilfosfatidilcoline. Sulla base delle sue caratteristiche, chimico-fisiche, spettroscopiche e biologiche, il fitosoma può essere considerato una nuova entità chimica e, paragonato al principio attivo in forma libera, deve essere inteso come un complesso che ne incrementa l'attività biologica, ne migliora l'assorbimento e ne permette una più lunga durata d'azione.

Lo *Zanthoxylum bungeanum*, rimedio erbale preparato secondo quanto descritto nel brevetto EP 1096944 e in letteratura (Leung AY (1990). Chinese medicinals. pp.: 499-510. In: Janick J. Timber Press, Portland, OR; Mizutani K et al. (1988), Chem. Pharm. Bull. 36, 2362-2365; Cristoni A et al. (1999), Cosmetics. April 20-22, Paris, France; Yusuda J et al. (1982), Phytochemistry 21, 1295-1298; Bowen JM et al. (1996), AJVR: 57, 1239-1244), è una pianta perenne (appartenente alla famiglia delle Rutacee) originaria della Cina, dove è largamente impiegata come spezia capace di ridurre le proprietà irritanti di alcuni cibi e, in qualità di pianta medicinale, per le sue proprietà anti-prurito.

Un estratto lipofilo standardizzato contenente circa il 30% in alchilamidi (idrossi-alfa/beta/gamma-sanshooli) è stato preparato per

estrazione e successivo frazionamento con CO<sub>2</sub> in fase ipercritica. Tale estratto, è stato testato *in vitro* a conferma dell'attività anti-prurito e "analgesic/anesthetic-like" della frazione titolata, e sottoposto ad un'ampia investigazione tossicologica (mutagenesi secondo Ames-test, tossicità orale, irritazione oculare, irritazione e sensibilizzazione cutanea) che ha dimostrato la sua completa non tossicità. Il prodotto è stato inoltre testato sul volontario dimostrando completa tollerabilità e mancanza di induzione di sensibilizzazione.

L'acido 18-beta-glicirretico è un triterpene pentaciclico, che si ottiene per estrazione ed idrolisi dalla radice della liquirizia (*Glycyrrhiza glabra*). Complessato in forma fitosomiale il prodotto manifesta una grande attività dopo somministrazione locale.

Somministrato topicamente, il fitosoma dell'acido glicirretico agisce come potente antinfiammatorio. Attraverso l'inibizione della 11-beta idrossisteroideidrogenasi tissutale, il fitosoma in questione inibisce la naturale conversione del cortisolo dalla forma attiva a quella inattiva: mediante tale interazione enzimatica, l'acido glicirretico prolunga la normale attività antinfiammatoria del cortisolo che normalmente viene ad essere rilasciato in sede tissutale in seguito a stimolo infiammatorio.

Testato sperimentalmente come antinfiammatorio locale, il prodotto ha dimostrato di inibire l'edema indotto nella zampa dell'animale da esperimento mediante inoculo di olio di Croton con un'efficacia superiore (90% circa) a quella messa in luce dai comuni antinfiammatori non steroidei (in questo caso indometacina). In questo senso, l'acido 18-beta glicirretico può essere considerato il più potente antinfiammatorio topico di origine naturale.

Il bisabololo è il principio attivo dell'olio essenziale della camomilla comune (*Matricaria chamomilla*), dotato di una azione antiflogistica ben nota e documentata nei settori dermatologico, stomatologico ed otorinolaringoiatrico. La sostanza, capace di arrestare i più comuni processi infiammatori cutanei, è stata testata, con esito favorevole, nelle dermatosi acute, nelle dermatiti da contatto, negli esantemi allergici e negli eczemi dimostrando al tempo stesso una notevole sicurezza d'impiego. Attualmente il bisabololo viene considerato uno dei principi attivi più affidabili per il settore topico, soprattutto per ciò che concerne l'infiammazione cutanea.

La *Melaleuca alternifolia* è una pianta erbacea perenne che vive con clima tropicale, ha una radice rizomatosa assai carnosa di color arancio. L'estrazione in corrente di vapore di foglie e rami di *Melaleuca alternifolia* permette di ottenere un olio essenziale dotato di capacità anti-microbiche, anti-virali, anti-protozoarie e antimicotiche molto evidenti. La sua componente aromatica, come anche la frazione non-aromatica, è capace di un'azione clinica evidente soprattutto a livello genito-urinario come dimostrano i numerosi studi clinici effettuati.

La *Curcuma longa* è una pianta erbacea perenne dal caratteristico rizoma di colore giallo, originaria dell'Asia meridionale, dell'India e dell'Indonesia, coltivata anche in Africa, Antille e Brasile, Haiti, Giamaica. Si impiega nella Medicina Ayurvedica come depurativo generale, come rimedio digestivo, in presenza di febbre, infezioni, dissenteria, artrite, itterizia e vari disturbi epatici. La Medicina Cinese impiega la curcuma per problemi epatici e alla cistifellea, emorragie, congestioni al petto e disturbi mestruali, flatulenze, presenza di sangue delle urine, mal di denti, contusioni e

ulcerazioni (per uso esterno).

La curcumina, ottenuta da *Curcuma longa*, è una sostanza dotata di bassissima tossicità e di proprietà analgesiche, antiartritiche, antinfiammatorie (grazie alle sue capacità inibitorie la lipo-ossigenasi e la ciclo-ossigenasi), antiossidanti, battericide, colagoghe, digestive, diuretiche, ipotensive, insetticide, rubefacenti e stimolanti. L'azione stimolante nervosa è efficace sull'epidermide e in particolare sui bulbi piliferi.

Caratterizzata da un bassissimo assorbimento orale, è di utile impiego in preparazioni topiche, soprattutto nelle forme fitosomiali. È dotata inoltre di attività antimutagena, antiossidante e chemopreventiva su più modelli in vitro. L'attività più importante si evidenzia soprattutto a carico dei sistemi di risposta flogistica mediati da citochine e TNF-alfa. Di questa azione ne trae grande vantaggio l'area vaginale nella cui sede la flogosi locale è sostenuta dal rilascio di citochine sia del tipo Th1 che del tipo Th2 sulle quali entrambe espleta la sua azione.

Come è noto la normale e fisiologica secrezione vaginale ha un pH acido intorno ai 4,5; tale acidità è dovuta alla produzione di acido lattico a partire dal glicogeno per azione del bacillo di Doderlein (termine con cui impropriamente si identifica la miscela di lattobacilli piogeni commensali a localizzazione vaginale). Perché sia presente nell'epitelio vaginale una sufficiente quantità di glicogeno, è necessaria la presenza di un normale livello di estrogeni, di conseguenza, in quei periodi della vita in cui è bassa la produzione di estrogeni (età pre-puberale o post-menopausa), il pH vaginale meno acido comporta una maggiore facilità di colonizzazione da parte dei germi patogeni. Essendo una terapia locale a base di estrogeni poco praticabile, tale problema è affrontabile

ricorrendo all'utilizzo "topico" di acido lattico che, promuovendo l'abbassamento del pH a valori intorno a 4, costituisce di per sé una notevole barriera fisica alla colonizzazione da parte di patogeni. La medesima azione, seppur più modesta, si può ottenere aggiungendo alla composizione dei derivati fitoestrogenici resi agliconici da idrolisi enzimatica o chimica come già descritto in MI2003A001535.

Le composizioni della presente invenzione (in cui tutti gli ingredienti saranno singolarmente dosati tra 0,001 e 15%), somministrabili per via vaginale, saranno preparate secondo metodi convenzionali ben noti in tecnica farmaceutica, come quelli descritti in "Remington's Pharmaceutical Handbook", Mack Publishing Co., N.Y., USA, insieme a opportuni eccipienti farmaceuticamente accettabili. Esempi di formulazioni secondo l'invenzione sono gel, crema, unguento, emulsione o/w, emulsione w/o, spray, candele, suppositori, ovuli e compresse vaginali, garze o fazzolettini sterili per la detersione dell'area vaginale e per la pulizia intima.

Gli esempi più sotto riportati illustrano ulteriormente l'invenzione.

### **Esempi formulativi**

#### **ESEMPIO 1 - CREMA VAGINALE**

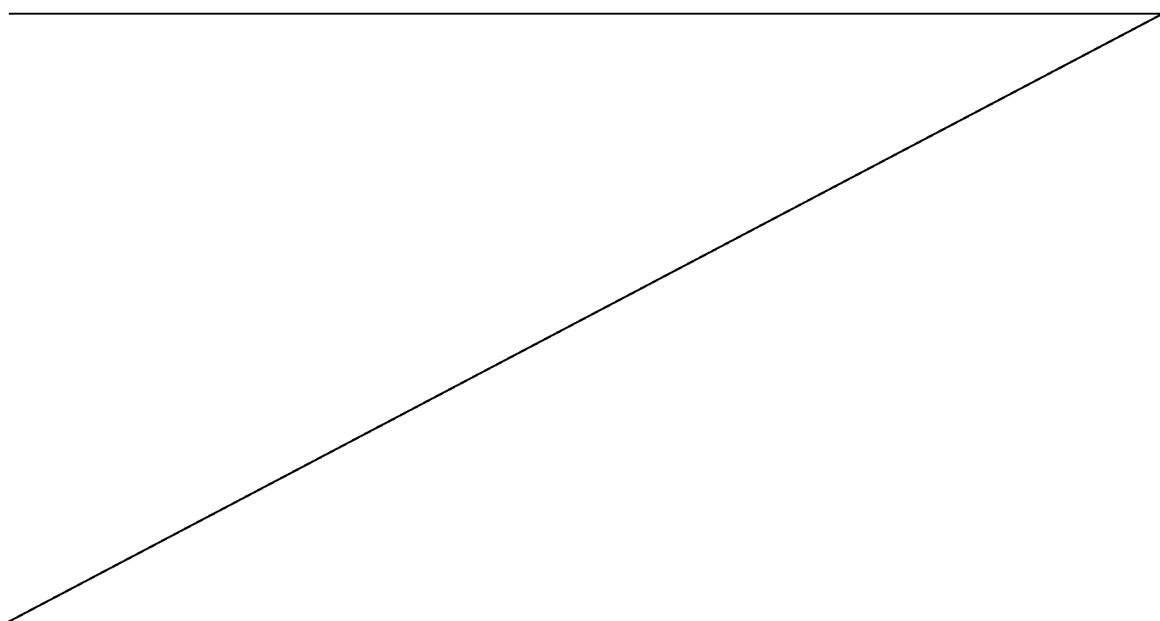
Ingrediente	Quantità %
<i>Zanthoxylum bungeanum</i>	0,5%
Acido 18-beta glicirretico fitosoma	1,5%
Bisabololo	0,1%
<i>Melaleuca alternifolia</i> o.e.	0,25%
Curcumina fitosoma	0,25%
Acido Lattico	1,0%

**ESEMPIO 2 - GEL VAGINALE**

Ingrediente	Quantità %
<i>Zanthalene</i>	1%
Acido 18-beta glicirretico	1,0%
Bisabololo	0,3%
<i>Melaleuca alternifolia</i> o.e.	0,25%
<i>Curcuma longa</i> e.s.s.	0,1%
Acido Lattico	1,0%

**ESEMPIO 3 - OVULO VAGINALE**

Ingrediente	Quantità %
<i>Zanthoxylum bungeanum</i>	1,5%
Acido 18-beta glicirretico fitosoma	1,5%
Bisabololo	0,2%
<i>Melaleuca alternifolia</i> o.e.	0,1%
Curcumina fitosoma	0,25%
Acido Lattico	1,0%



## RIVENDICAZIONI

1. Composizioni topiche vaginali contenenti:
  - a) estratto di *Zanthoxylum bungeanum*;
  - b) acido 18-beta glicirretico;
  - c) olio essenziale di *Matricaria chamomilla*;
  - d) olio essenziale di *Melaleuca alternifolia*;
  - e) estratto di *Curcuma longa* o curcumina;
  - f) acido lattico o propionico.
2. Composizioni secondo la rivendicazione 1, contenenti:
  - a) frazione attiva dall'estrazione di *Zanthoxylum bungeanum*;
  - b) acido 18-beta glicirretico da radice di *Glycyrrhiza glabra*;
  - c) frazione attiva dell'olio essenziale di *Matricaria chamomilla*;
  - d) frazione attiva dell'olio essenziale di *Melaleuca alternifolia*;
  - e) frazione attiva ottenuta da *Curcuma longa*;
  - f) acido lattico o propionico.
3. Composizioni secondo le rivendicazioni 1 e 2, in cui la frazione attiva di *Zanthoxylum bungeanum* è un estratto lipofilo standardizzato contenente circa il 30% in alchilamidi preparato per estrazione e successivo frazionamento con CO<sub>2</sub> in fase ipercritica.
4. Composizioni secondo le rivendicazioni precedenti, in cui la frazione attiva dell'olio essenziale di *Matricaria chamomilla* è titolata in bisabololo tra il 5 e il 50%, più preferibilmente al 45%.
5. Composizioni secondo le rivendicazioni precedenti, in cui l'acido 18-beta glicirretico da radice di *Glycyrrhiza glabra* e la frazione attiva ottenuta da *Curcuma longa* sono presenti in forma complessata con fosfolipidi

(fitosoma).

6. Composizioni secondo le rivendicazioni precedenti, in forma di gel, crema, unguento, emulsione o/w, emulsione w/o, spray, candele, suppositori, ovuli e compresse vaginali, garze o fazzolettini sterili per la detersione dell'area vaginale e per la pulizia intima.

7. Uso di:

- a) frazione attiva dall'estrazione di *Zanthoxylum bungeanum*;
- b) acido 18-beta glicirretico in forma libera o fitosoma da radice di *Glycyrrhiza glabra*;
- c) frazione attiva dell'olio essenziale di *Matricaria chamomilla*;
- d) frazione attiva dell'olio essenziale di *Melaleuca alternifolia*;
- e) frazione attiva ottenuta da *Curcuma longa*;
- f) acido lattico o propionico;

per la preparazione di composizioni per la prevenzione e il trattamento degli stati infiammatori e/o infettivi a localizzazione genitale.

8. Uso secondo la rivendicazione 7, in cui gli stati infiammatori e/o infettivi a localizzazione genitale sono vaginosi, vaginiti e vulvo-vaginiti.

Milano, 4 giugno 2007