



BREVET DE INVENTIE

(12)

Hotarirea de acordare a brevetului de inventie poate fi revocata
in termen de 6 luni de la data publicarii

(21) Nr. cerere: **149109**

(22) Data de depozit: **10.01.92**

(30) Prioritate:

(41) Data publicarii cererii:
BOPI nr.

(42) Data publicarii hotaririi de acordare a brevetului:
30.06.93 BOPI nr. 6/93

(45) Data publicarii brevetului:
BOPI nr.

(61) Perfectionare la brevet:
Nr.

(62) Divizata din cererea:
Nr.

(86) Cerere internationala PCT:
Nr.

(87) Publicare internationala:
Nr.

(56) Documente din stadiul tehnicii:
RO 102807

(71) Solicitant: (72)

(73) Titular: (72)

(72) Inventatori: Crisan Iulian, Motocescu Raisa, Bucuresti, RO

(54) Gel hidrofil, cu actiune antivirală

(57) Rezumat: Gelul hidrofil, cu actiune antivirala, pe baza de extract apos de propolis, este destinat aplicarii pe piele si mucoase, in diverse afectiuni de natura virala. El este constituit din 70...80% extract apos de propolis, gelifiat prin adaos de

1,5...2% polimeri de carboxivinil in vehicul hidroglicerinat si adus la pH = 6,5...7 cu tri-etanolamina. Gelul hidrofil, astfel constituit, este utilizat in tratamente locale ale infectiei herpetice atat la nivelul pielii, cât si al mucoaselor.

Revendicari: 1

RO 106658 B1



Invenția se referă la un gel hidrofil, cu acțiune antivirală cât și antiinflamatoare, analgezică și cicatrizantă, pentru aplicarea locală pe mucoase și piele, în diverse afecțiuni de natură virotică.

Afecțiunile virale ocupă un loc foarte important în patologia umană (afecțiuni acute respiratorii, hepatită virală, afecțiuni herpetice etc).

Spre deosebire de chimioterapia antibacteriană, care a evoluat considerabil de la descoperirea în 1940 a penicilinei, chimioterapia antivirală rămâne încă foarte limitată. Motivele dificultăților întâmpinate în domeniul chimioterapiei antivirale sunt în special, de ordin biologic, întrucât virusurile se multiplică, utilizând în principal, căile metabolice celulare normale.

Virusurile herpetice, care ne interesează în cazul de față, sunt virusuri tip ADN care produc herpes bucal, herpes genital, varicelă, Zona Zoster.

Herpesul simplex este provocat, fie de virusul herpetic de tip 1, care produce leziuni locale, ale buzelor, ale ochilor, fie de tip 2, care produce leziuni genitale.

Herpesul genital la nivelul penisului și uretrei, la bărbat, al vaginului, vulvei și perineului, la femeie, a devenit tot mai frecvent, datorită, în parte, folosirii anticoncepționalelor, a igienei genitale insuficiente, și a scăderii imunității generale a organismului.

Medicația antivirală cuprinde medicamente, cu acțiune generală, administrate per os sau injectabil, cât și medicamente cu aplicare locală. Medicamentele cu aplicare locală se folosesc singure sau concomitent cu tratament general antiviral.

Sunt cunoscute produse antivirale pentru aplicații locale sub formă de soluții, aerosoli, sau unguente (Idoxuridina, Zovirax, Virazole).

În ultimii ani a fost evidențiată activitatea antivirală a extractelor de propolis. Este cunoscut un produs cu acțiune antivirală, cu extract apos de propolis, cu denumirea NIVCRISOL (brevet RO nr.

70344/1979), care s-a dovedit, deosebit de activ, în infecții virale herpetice. Produsul a fost condiționat sub formă de soluție oftalmică, indicată în tratamentul cheratitelor herpetice și conjunctivitelor virale (brevet RO nr.79518/1982), cât și sub formă de unguent emulsie A/U pentru aplicare pe piele, în tratamentul herpesului cutanat și Zona Zoster (brevet RO 102807/1988).

Aceste forme farmaceutice nu sunt adecvate pentru a fi folosite pentru aplicare pe mucoase (bucală, vaginală).

Soluțiile apoase nu pot să se mențină la locul de aplicare decât un timp foarte scurt, iar vaginal, nu pot fi aplicate, neavând aderență, pentru a-și asigura activitatea terapeutică.

Unguentul gras, pretabil pentru aplicare pe piele, nu asigură repartizarea uniformă pe mucoasele umede și respectiv aderența la aceste mucoase. În plus, la aplicarea pe piele, unguentele grase se îndepărtează mai greu prin spălare și murdăresc lenjeria.

Gelul hidrofil cu acțiune antivirală, conform invenției de față, înlătură dezavantajele arătate la alte forme farmaceutice topice cu extract apos de propolis, prin aceea că este constituit din 70 ... 80 % extract apos de propolis, gelifiat prin adaos de 1,5 ... 2 % polimeri de carboxivinil, 1,2 % glicerină, 1 % soluție borat fenilmercuric și apă până la 100 %, adus la pH 6,5 ... 7, cu trietanolamină, procentele fiind exprimate în greutate.

Gelul conform invenției prezintă următoarele avantaje:

- asigură o bună acțiune antiherpetică locală;

- are și efect antiinflamator, decongestionant, antiinfecțios și cicatrizant, la aplicare pe mucoase;

- fiind hidrofil, poate fi aplicat pe mucoase umede: vaginală și bucală;

- este foarte bine tolerat la aplicare, atât pe piele, cât și pe mucoase;

- permite o ușoară aplicare pe piele sau mucoase și o etalare pe toată

suprafața aplicată.

Se dau, mai jos, 3 exemple de realizare a invenției:

Exemplul 1. Compoziția de gel este constituită din:

- 80 gextract apos de propolis adus la $pH=6,5$,

- 1,5 gcarbopol 940,

- 12 gglicerină,

- 1 gsoluție borat fenilmercuric 0,2 %, 5

- 2 gtrietanolamină

și până la

- 100 gapă distilată

Extractul apos de propolis este tamponat cu tetraborat de sodiu la $pH=6,5$. 15

Într-un vas tarat se cântărește extractul apos de propolis, glicerina și soluția de borat fenilmercuric. Se adaugă carbopolul, în porțiuni, peste lichidul din vas, supus agitării cu o baghetă sau agitator magnetic. După un repaos de 24 h, se adaugă, în fir subțire și sub agitare, trietanolamina, diluată cu puțină apă distilată. Se aduce la greutate cu apă distilată. Se controlează pH -ul, care trebuie să fie cuprins între 6,5 ... 7. 20

Exemplul 2. Compoziția de gel este constituită din:

- 80 gextract apos de propolis adus la $pH=6,5$, 30

- 2 gcarbopol 940,

- 12 gglicerină,

- 1 gsoluție borat fenilmercuric 0,2 %, 35

- 2,1 gtrietanolamină

și până la

- 100 gapă distilată

Se procedează la prepararea gelului ca și în exemplul 1. Se obține un gel cu consistență mai ridicată decât cel obținut după exemplul 1. Valoarea ușor mai ridicată a viscozității îi permite totuși o ușoară etalare pe suprafețele interesate. 40

Exemplul 3. Compoziția de gel este constituită din:

- 80 gextract apos de propolis adus la $pH=3-4$,

- 2 gcarbopol 940, 50

- 12 gglicerină,

- 1 gsoluție borat fenilmercuric 0,2 %, 5

- 3 gtrietanolamină

și până la

- 100 gapă distilată

În acest caz s-a folosit extract apos de propolis fără a fi neutralizat. Tehnologia de obținere a gelului este asemănătoare cu cea arătată la exemplul 1. Extractul apos de propolis nefiind neutralizat, este necesară o cantitate mai mare de trietanolamină pentru a obține un gel cu $pH=6,5 \dots 7$, după necesități. 10

Gelul hidrofil, cu extract de propolis, conform invenției de față, poate fi utilizat în tratamente locale ale infecției herpetice genitale (herpes vulvar, herpes cervical, herpes perineal, herpes genital recidivant), în vaginite nespecifice, în cervicite cronice, după electrocoagularea colului uterin. 15

De asemenea, gelul hidrofil cu extract de propolis poate fi folosit și pentru herpes labial, pentru aplicare pe piele în herpes Zoster. 20

Gelul hidrofil, cu extract de propolis, s-a dovedit a fi stabil, din punct de vedere fizic, el își menține nemodificată consistența minimum un an de zile. Are culoare brună și aspect omogen; pH -ul gelului poate fi reglat după dorință, prin modificarea cantității de trietanolamină, respectiv pentru aplicarea pe piele $pH=7$, pentru aplicarea vaginală $pH=6 \dots 6,5$. Gelul se întinde ușor pe suprafața aplicată, nu curge de la locul de aplicare, nu este lipicios, se poate îndepărta ușor prin spălare cu apă. 25

Gelul hidrofil, cu extract de propolis, a fost experimentat clinic în ginecologie, prin aplicații vulvo-vaginale și perineale, la un număr de aproximativ 50 de bolnave, cu o medie de vârstă de 35 ... 36 ani, suferind de infecții herpetice genitale, vaginite nespecifice, cu floră microbiană, predominant anaerobă, purulente sau semipurulente, vaginite distrofice, cervicite cronice cu colpitate sau cervicite după 40

electrocoagulare.

Metodologia de aplicare, ca și frecvența și durata tratamentului, au variat după natura afecțiunii și locul de aplicare.

Periodic, în cursul tratamentului, cât și la finele curei terapeutice, s-a efectuat, după caz examen clinic, examen virusologic al secrețiilor, examen citopatologic Babeș-Papanicolau, examen colposcopic, examen microbiologic, pH-ul secrețiilor vaginale, cât și examen microscopic extemporanu al exudatului vaginal.

S-a constatat o toleranță foarte bună a gelului în timpul tratamentului. Nu s-a evidențiat apariția infecției micotice. Rezultatele au evidențiat:

- la bolnavele cu herpes vulvar, o reducere semnificativă a simptomelor subiective, dispariția veziculelor după 5-6 zile, apariția crustelor, reducerea intensității fenomenelor locale, inflamatorii, și scurtarea evoluției herpesului vulvar;

- la pacientele cu herpes exocervical, după tratament local, nu s-a mai găsit, în extruatul vaginal, virus herpetic tip 2, în schimb acesta a fost găsit intracervical, ceea ce a obligat instituirea unui tratament general antiviral concomitent cu cel local;

- pacientele cu infecție herpetică vulvară recidivantă nu au făcut recidivă pe toată durata curei profilactice;

- după tratamentul vaginitelor nespecifice, purulente și semipurulente, s-a constatat reducerea fenomenelor subiective și obiective după 5 aplicații cu gel. Reducerea reacției leucocitare (în frotiul vaginal) este semnul specific al efectului antiinflamator al gelului;

- tratamentul cervicitelor cronice,

înainte și după electrocoagulare, a dus la dispariția fenomenelor clinice și obiective după 2 - 3 săptămâni de aplicare a gelului (6-10 aplicații). S-a constatat, înainte de electrocoagulare, reducerea inflamației, la nivelul exocolului, iar după electrocoagulare, reducerea congestiei exocervicale, desprinderea crustei fără sângerare mare, scurtarea timpului de vindecare.

Din datele obținute asupra cazurilor tratate, s-a tras concluzia asupra eficacității gelului hidrofil, cu extract apos de propolis, în tratamentul infecțiilor herpetice vulvare, perineale și profilactic, în infecții genitale recidivante, ca și în tratamentul vaginitelor nespecifice (asociat cu tratamentul oral sau cu Metronidazol), în cervicite cronice, înainte și după electrocoagulare.

Din datele obținute (clinic, colposcopic, de laborator), rezultă că gelul hidrofil, cu extract de propolis, are asupra mucoasei vaginale efect antiinflamator, decongestionant, antiinfecțios și cicatrizant.

Revendicare

Gel hidrofil, cu acțiune antivirală, pe bază de extract apos de propolis, caracterizat prin aceea că este constituit din 70 ... 80 % extract apos de propolis gelificat prin adaos de 1,5 ... 2 % polimeri de carboxivinil, 12 % glicerină, 1 % soluție borat fenil mercuric 0,2 %, apă până la 100 % și adus la pH = 6,5 ... 7 cu trietanolamină, procente fiind exprimate în greutate.

Președintele comisiei de invenții: chim. Novac Maria
Examinator: farm. Popescu Aurelia

Grupa 4

Preț lei 1716