



MD 2976 F1 2006.02.28

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 2976 (13) F1
(51) Int. Cl.: A61K 31/10 (2006.01)
A61K 36/00 (2006.01)
A61K 36/05 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării	
(21) Nr. depozit: a 2005 0260 (22) Data depozit: 2005.09.09	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2006.02.28, BOPI nr. 2/2006
(71) Solicitanți: RUDIC Valeriu, MD; MELNIC Serghei, MD (72) Inventatori: RUDIC Valeriu, MD; MELNIC Serghei, MD; MUȘET Gheorghe, MD; FIODOROV Nina, MD; BODRUG Rodica-Ioana, MD; MELNIC Viorica, MD; PARII Angela, MD (73) Titulari: RUDIC Valeriu, MD; MELNIC Serghei, MD	

(54) Remediu sub formă de gel pentru tratamentul acneei vulgare

(57) Rezumat:

1	2	
Invenția se referă la medicină, și anume la dermatovenerologie.	calculat pentru substanță uscată	0,5...3,0
Remediul conține extract din biomasa tulpinii cianobacteriei <i>Spirulina platensis</i> , extract din flori de gălbenele (<i>Calendula officinalis</i>), dimetilsulf-oxid, alcool 96%, gelifiant cu adaosuri farmaceutic acceptabile și apă în următorul raport, % de masă:	dimetilsulfoxid	4,0...6,0
extract din biomasa tulpinii cianobacteriei <i>Spirulina platensis</i> ,	alcool 96%	3,0...10,0
calculat pentru substanță uscată	gelifiant cu adaosuri farmaceutic acceptabile	10,0...18,0
extract din flori de gălbenele,	apă	restul.
	Revendicări: 1	

15

MD 2976 F1 2006.02.28

MD 2976 F1 2006.02.28

3

Descriere:

Invenția se referă la medicină, și anume la dermatovenerologie.

Acneea vulgară reprezintă o afecțiune cronică, având predispunere genetică clar supravegheată, și constituie una din manifestările formei mixte și consistente a seboreei sau afecțiunea foliculilor piloși și glandelor sebacee. Se lezează pielea feței, pieptului și spatelui.

Este cunoscut un remediu aplicat pentru tratamentul acneei vulgare, și anume azitromicina [1]. Azitromicina reprezintă un antibiotic semisintetic, primul reprezentant al subclasei azalidelor. Azitromicina se aplică în doza de 0,25...0,50 g de 2...3 ori pe zi timp de 2...3 luni.

Însă preparatul dat posedă o serie de neajunsuri. În timpul administrării se pot dezvolta reacții moderat pronunțate din partea tractului gastrointestinal, și anume dureri, greață, diaree. Conform datelor din literatură frecvența dispepsiilor la prescrierea azitromicinei constituie 6...9%. De asemenea pot fi observate cefălee, reacții alergice, modificarea activității enzimelor hepatice. La prescripția îndelungată a azitromicinei sunt posibile tulburări ale auzului. Frecvența totală de dezvoltare a reacțiilor indesezirabile atât la copii, cât și la adulți constituie aproximativ 9%. Uneori după administrarea suspensiei în gură persistă gustul amăru.

Este cunoscută, de asemenea, aplicarea, în calitate de terapie topică, a unguentului cu eritromicină, care zilnic se aplică pe locurile lezate până la vindecare [2]. Aplicarea unguentului cu eritromicină reduce numărul bacteriilor propionice pe suprafața pielii și în foliculi, micșorează nivelul acizilor alifatici liberi în grăsimile superficiale, inhibând inflamația. Cu toate acestea cu ajutorul unguentului dat poate fi jugulată doar forma ușoară a acneei vulgare. Mai mult decât atât, tratamentul este îndelungat, există pericolul dezvoltării dermatitei.

Problema pe care o soluționează invenția revendicată constă în elaborarea unui remediu topic capabil să vindece într-o perioadă scurtă de timp orice formă a acneei vulgare fără reacții indesezirabile.

Esența invenției constă în aceea că remediu pentru tratamentul acneei vulgare conține extract din biomasa tulpinii cianobacteriei *Spirulina platensis*, extract din flori de gălbenele (*Calendula officinalis*), dimetilsulfoxid, alcool 96%, gelifiant cu adaosuri farmaceutic acceptabile și apă în următorul raport, % de masă:

extract din biomasa tulpinii cianobacteriei <i>Spirulina platensis</i> , calculat pentru substanță uscată	0,05...0,50
extract de flori de gălbenele, calculat pentru substanță uscată	0,5...3,0
dimetilsulfoxid	4,0...6,0
alcool 96%	3,0...10,0
gelifiant cu adaosuri farmaceutic acceptabile	10,0...18,0
apă	restul.

Varianta optimă pentru remediu propus (numit Angenol) este utilizarea în calitate de extract din biomasa tulpinii cianobacteriei *Spirulina platensis* a preparatului BioR.

În calitate de adaosuri farmaceutic acceptabile pot fi utilizați: carbopolul 940, trietanolamina (*Triethanolamine*) sau hidroxidul de sodiu, polietilenglicolul 400, hidroxibenzoatul de propil (*Propyl hydroxybenzoate*, *Propylparaben*, *Nipasol*). Lista prezentată nu limitează denumirea adaosurilor farmaceutic acceptabile care pot fi utilizate pentru obținerea remediuului revendicat.

Un rol esențial în patogeniza acneei vulgare îl joacă patru factori legați reciproc: hipercheratoza foliculară patologică, hiperproducția secreției dense de către glandele sebacee, înmulțirea bacteriilor propionice și inflamația. Caracterul dens al secreției glandelor sebacee și volumul mare al sebumului produs se determină prin nivelul înalt al androgenilor la persoanele afectate. Manifestările precoce ale acneei vulgare constau în hipercheratoza patologică a epitelului folicular, ceea ce conduce la tromboza cu masele corneene ale canalului folicular și formarea microcomedonului, apoi acesta se dezvoltă până la comedonul clinic vizibil închis (capul alb) sau deschis (capul negru). Culoarea neagră a comedonului este condiționată de acumulările de praf, celulele cornificate ale epidermului, produsele sebumului modificat chimic. Comedoanele astupă orificiile foliculilor piloși dilatați. Producția excesivă a sebumului, dereglarea refluxului secreției glandei sebacee din foliculii piloși creează condiții pentru înmulțirea bacteriilor propionice și dezvoltarea procesului inflamator. Lipazele bacteriene scindează sebumul până la acizi alifatici liberi, care într-o măsură mai mare stimulează formarea comedoanelor și inflamația. Bacteria menționată produce factorii chemotactici, atrăgând în focarul inflamației leucocitele polimorfonucleare. Neutrofilii, care intră în folicul, fagocitează bacteria propionică, eliberează fermenții hidrolitici, care distrug epitelul folicular. Exsudatul purulent din folicul nimereste în dermă, provocând inflamația și distrugerea țesutului.

MD 2976 F1 2006.02.28

4

În funcție de localizarea inflamației se formează papulele, pustulele, acneele indurative și conglobate.

În Angenol interacțiunea componentelor lui a permis obținerea în produsul finit a unui efect sinergic, care influențează asupra patogenezei formării acneei vulgare. Compoziția revendicată a remediului asigură un efect antiinflamator și antimicrobian considerabil, accelerează cicatrizarea suprafeței plagiale expusă tratării, ameliorează regenerarea țesuturilor și vascularizarea lor din contul amplificării imunității nespecifice și ameliorării troficității țesuturilor, cu absența oricăror efecte secundare negative. Mai mult decât atât, Angenolul normalizează secreția glandelor sebacee, ceea ce preîntâmpină înmulțirea bacteriilor propionice și dezvoltarea ulterioară a inflamației.

Efectul de sporire bruscă a acțiunii antimicrobiene, antiinflamatoare și regenerative complexe cu manifestarea sinergismului se obține datorită compoziției cantitative și calitative optimale selectate a componentelor remediului revendicat. Dimetilsulfoxidul favorizează penetrarea adâncă a substanțelor active, care intră în compoziția extractului din biomasa tulpinii cianobacteriei *Spirulina platensis* și extractului din flori de gălbenele, în țesut în regiunea afecțiunii. În urma penetrării substanțelor biologice active în țesut se restabilește rapid funcția și structura membranelor celulare, ceea ce contribuie la accelerarea proceselor de regenerare, ameliorarea imunității celulare, care la rândul său asigură un efect sinergic și amplifică proprietățile antibacteriene ale substanțelor biologice active care intră în compoziția remediului propus. Mai mult decât atât, s-au manifestat proprietățile antioxidante ale substanțelor biologice active.

Adaosurile farmaceutice acceptabile menționate asigură consistența și forma necesară a remediului, care se absoarbe rapid, este comod în utilizare și păstrare.

Rezultatul invenției constă în intensificarea acțiunii antimicrobiene și prevenirea înmulțirii bacteriilor propionice și dezvoltării ulterioare a inflamației.

Remediul revendicat poate fi preparat în condiții farmaceutice, de exemplu, în felul următor. Pentru prepararea a 1000 g de gel în vase farmaceutice de capacitate corespunzătoare se introduc 13 g de Carbopol 940, la care se adaugă 150 g de polietilenglicol 400 și se amestecă bine. Apoi în amestecul obținut se adaugă 0,5 g de extract uscat din biomasa tulpinii cianobacteriei *Spirulina platensis* și se amestecă timp de 20...30 min. În 50 g de alcool etilic de 96% se adaugă 10 g de extract uscat din flori de gălbenele și 50 g de dimetilsulfoxid. Soluția obținută se adaugă la amestec și se omogenizează timp de 5...10 min. După aceasta, 0,85 g de hidroxid de sodiu se dizolvă în apă purificată până la obținerea unei soluții de 10%, care se adaugă la amestec, totodată se adaugă apă până la obținerea masei totale a amestecului egale cu 1000 g. Masa obținută se omogenizează. Procesul de preparare a gelului se finalizează cu eliminarea aerului din produsul obținut.

Gelul are o consistență fină și la aplicarea pe suprafața tratată se absoarbe rapid.

Exemplele de obținere a 100 g de gel revendicat cu un conținut diferit al componentelor biologice active sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

Denumirea ingredientelor	Cantitatea, g			
	0,05	0,1	0,25	0,5
Extract din biomasa tulpinii cianobacteriei <i>Spirulina platensis</i> , calculat pentru substanță uscată	0,05	0,1	0,25	0,5
Extract din flori de gălbenele, calculat pentru substanță uscată	3,0	1,0	1,0	0,5
Dimetilsulfoxid	5,0	6,0	4,0	4,5
Alcool 96%	3,0	10,0	5,0	7,0
Polietilenglicol 400	8,615	12,0	15,0	16,2
Hidroxid de sodiu	0,08	0,085	0,09	1,0
Carbopol 940	1,3	1,4		1,70
Apă	până la 100	până la 100	până la 100	până la 100

Utilizarea în remediul propus a ingredientelor într-o cantitate mai mică decât cea indicată conduce la diminuarea efectului curativ obținut, ceea ce contribuie la mărirea duratei tratamentului.

Utilizarea în remediul revendicat a unei cantități mai mari de ingrediente decât cea indicată conduce la scumpirea lui și nu influențează asupra efectului curativ atins. În tabelul 2 sunt prezentate rezultatele investigării clinice a remediului revendicat la un conținut diferit al ingredientelor active în 100 g de gel: extract din biomasa tulpinii cianobacteriei *Spirulina platensis*, extract din flori de gălbenele și dimetilsulfoxid.

Tabelul 2

MD 2976 F1 2006.02.28

5

Ingredientele active	Cantitatea, g							
Extract din biomasa tulpinii cianobacteriei <i>Spirulina platensis</i> , calculat pentru substanță uscată	0,04	0,04	0,05	0,08	0,1	0,3	0,5	0,7
Extract din flori de gălbenele, calculat pentru substanță uscată	0,4	0,5	0,5	0,8	1,0	2,0	3,0	3,5
Dimetilsulfoxid	4,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5
Efectul curativ	nesatisfăcător	nesatisfăcător	satisfăcător	satisfăcător	pronunțat	satisfăcător	satisfăcător	satisfăcător

Experimentele efectuate au permis de a determina conținutul optimal al componentelor compoziției gelului revendicat, care asigură eficacitatea lui maximă, în % mas.:

extract din biomasa tulpinii cianobacteriei <i>Spirulina platensis</i> , calculat pentru substanță uscată	0,1
extract din flori de gălbenele, calculat pentru substanță uscată	1,0
dimetilsulfoxid	5,0
alcool 96%	5,0
gelifiant cu adaosuri farmaceutic acceptabile:	
carbopol 940	1,3
polietilenglicol 400	15,0
hidroxid de sodiu	0,085
apă	restul.

- 5 Remediul revendicat - Angenolul, a fost aprobat în cadrul Dispensarului Dermatovenerologic Republican, Catedra Dermatovenerologie a USMF "Nicolae Testemițanu".

Investigațiile s-au efectuat utilizând preparatul Angenol gel.

- 10 **Scopul** investigațiilor a fost aprecierea eficacității clinice a produsului farmaceutic Angenol gel în tratamentul topic al bolnavilor cu acnee vulgară. Eficacitatea tratamentului a fost estimată în funcție de criteriile tradiționale (vindecare clinică, ameliorare importantă, staționarea procesului patologic, acutizare).

Sarcinile au fost evaluarea eficacității clinice a tratamentului cu Angenol gel și determinarea toleranței preparatului.

- 15 Investigațiile s-au efectuat la 40 femei cu acnee vulgară (29 - forma comedonală și 11 - forma papulo-pustuloasă), vârsta cuprinsă între 17...27 ani.

Schema prescrierii medicamentului. Administrarea preparatului Angenol gel s-a efectuat după determinarea diagnosticului clinic. Angenolul gel a fost administrat topic de 2 ori pe zi, timp de 10 zile, fără a folosi alte remedii.

- 20 **Rezultate.** O ameliorare importantă s-a observat la a 4-a... a 5-a zi de tratament (micșorarea eritemului, infiltrației și pustulizării) la 19 pacienți (14 cu forma comedonală și 5 cu forma papulo-pustuloasă); la 14 bolnavi (forma comedonală) - staționarea procesului patologic și la 7 bolnavi (forma papulo-pustuloasă) - acutizarea procesului patologic cutanat. La a 8-a...a 10-a zi la 32 bolnavi s-a observat dispariția $\frac{1}{2}$... $\frac{1}{3}$ din totalul leziunilor acneice (22 forma comedonală și 10 forma papulo-pustuloasă) și la 8 bolnavi (forma papulo-pustuloasă) - staționarea procesului patologic cutanat.

- 25 **Toleranța preparatului.** Reacții adverse (senzații de arsură, prurit) s-au constatat la 7 bolnavi la 1-a...a 3-a zi de tratament.

- 30 **Concluzia.** Utilizarea produsului farmaceutic Angenol gel în tratamentul topic al bolnavilor cu acnee vulgară prezintă o eficacitate terapeutică bună și un nivel de siguranță înalt, demonstrând o acțiune antiinflamatoare evidentă, asigurând ameliorarea leziunilor începând cu ziua a 3-a...a 4-a de tratament și dispariția $\frac{1}{2}$... $\frac{1}{3}$ din totalul manifestărilor clinice la majoritatea bolnavilor luați în studiu.

Nivelul înalt de eficacitate, siguranță și complianță este motivul pentru care produsul farmaceutic Angenol gel este opțiunea terapeutică indicată în practica medicală și poate fi recomandat în tratamentul topic al acneei vulgare.

- 35 **Exemplul 1**

Pacienta R., 27 ani, s-a adresat cu acuze la formarea sporită a sebumului și apariția punctelor negre pe pielea feței și pieptului. S-a stabilit diagnosticul: acnee vulgară, forma comedonală. S-a preparat remediul revendicat din, în % masă: extract din biomasa tulpinii cianobacteriei *Spirulina platensis*, calculat pentru substanță uscată 0,5, extract din flori de gălbenele, calculat pentru substanță uscată 0,5, dimetilsulfoxid 4,0, alcool de 96% 3,0, gelifiant cu adaosuri farmaceutic acceptabile 10,0, apă restul. S-

MD 2976 F1 2006.02.28

6

a început tratamentul prin aplicarea pe porțiunile lezate ale pielii a remediei preparat de 2 ori pe zi: dimineața și seara. La a 4-a zi, la examinarea repetată, s-a observat că s-a produs o ameliorare vizuală. La a 9-a zi s-a produs vindecarea completă.

Exemplul 2

5 Pacienta B., 17 ani, s-a adresat cu acuze la papule miliarolenticulare foliculare de culoare roz-roșie, de formă conică și semisferică, precum și la pustule mici pe pielea feței și pieptului, care se usucă formând cruste. S-a stabilit diagnosticul: acnee vulgară, forma papulo-pustuloasă. S-a preparat remediu revendicat din, în % masă: extract din biomasa tulpinii cianobacteriei *Spirulina platensis*, calculat pentru substanță uscată 0,1, extract din flori de gălbenele, calculat pentru substanță uscată 1,0, dimetilsulfoxid 5,0, alcool de 96% 5,0, carbopol 940 1,5, polietilenglicol 400 15,0, hidroxid de sodiu 0,05, apă restul. S-a început tratamentul prin aplicarea pe porțiunile lezate ale pielii a remediei preparat de 2 ori pe zi: dimineața și seara. La a 5-a zi, la examinarea repetată, s-a observat că s-a produs o ameliorare vizuală. La a 10-a zi s-a produs vindecarea completă.

Exemplul 3

15 Pacienta A., 18 ani, s-a adresat cu acuze la papule miliarolenticulare foliculare de culoare roz-roșie, de formă conică și semisferică, precum și la pustule mici pe pielea feței și pieptului, care se usucă formând cruste. S-a stabilit diagnosticul: acnee vulgară, forma papulo-pustuloasă. S-a preparat remediu din, în % masă: extract din biomasa tulpinii cianobacteriei *Spirulina platensis*, calculat pentru substanță uscată 0,5, extract din flori de gălbenele, calculat pentru substanță uscată 3,0, dimetilsulfoxid 6,0, alcool de 96% 10, gelifiant cu adaosuri farmaceutic acceptabile 18,0, apă restul. S-a început tratamentul prin aplicarea pe porțiunile lezate ale pielii a remediei preparat de 2 ori pe zi: dimineața și seara. La a 5-a zi, la examinarea repetată, s-a observat că s-a produs o ameliorare vizuală. La a 10-a zi s-a produs vindecarea completă.

25

(57) Revendicare:

Remediu sub formă de gel pentru tratamentul acneei vulgare, care conține extract din biomasa tulpinii cianobacteriei *Spirulina platensis*, extract din flori de gălbenele, dimetilsulfoxid, alcool 96%, gelifiant cu adaosuri farmaceutic acceptabile și apă în următorul raport, % de masă:

30	extract din biomasa tulpinii cianobacteriei <i>Spirulina platensis</i> , calculat pentru substanță uscată	0,05...0,50
	extract din flori de gălbenele, calculat pentru substanță uscată	0,5...3,0
35	dimetilsulfoxid	4,0...6,0
	alcool 96%	3,0...10,0
	gelifiant cu adaosuri farmaceutic acceptabile	10,0...18,0
	apă	restul.

40

(56) Referințe bibliografice:

1. Olsavyskz R. ș. a. Tratamentul intermitent cu azitromicină în acnee vulgară și acnee rozacee, Societatea română națională de dermatologie. Conferința națională de dermatologie. București. Volumul 46, nr. 3 (Supliment), 2001, p. 196
2. Машковский М. Д. Лекарственные средства. Картя Молдовеняскэ, Кишинев, том 2, 1989, с. 218

Șef Secție:

GUȘAN Ala

Examinator:

TIMONIN Alexandr

Redactor:

LOZOVANU Maria

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2005 0260		
(22) Data depozit: 2005.09.09		
Titlul : Remediu medicamentos sub formă de gel pentru tratamentul acneei vulgare		
(71) Solicitantul : RUDIC Valeriu, MD; MELNIC Serghei, MD		
Termeni caracteristici : : acnee vulgare Spirulina platensis, Flores Calendule, dimetisulfoxid,, диметилсульфоксид, Calendula officinalis, календула, вульгарные угри		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl. (7))		
(MD) Baza de date națională: 1994-2005		
(EA)) Baza de date: http://www.eapo.org/private/		
(SU) colecția de certificate de autor la BRTȘ		
Int. Cl. ⁷ : A 61 K 31/10, 35/78, 35/80; A 61 P 17/00		
II. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
<input type="checkbox"/> Documentele următoare sunt indicate în continuare a rubricii II		<input type="checkbox"/> Informația referitoare la brevete paralele se anexează
* categoriile speciale ale documentelor consultate:		P - document publicat înainte de data de depozit dar după data priorității invocate
A - document care definește stadiul anterior general		T - document publicat după data de depozit sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria care conține baza invenției
E - document anterior dar publicat la data de depozit național reglementar sau după aceasta data		X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă
L - document care poate pune în discuție data priorității invocate, poate contribui la determinarea datei publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres (se va indica motivul)		Y - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă cand documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă		& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data finalizării documentării: 12.12.2005		
Examinatorul:		TIMONIN Alexandr