MD 2975 F1 2006.02.28

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenţia de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 2975 (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 INVENŢIE

Hotărârea de acordare a brevetului de invenţie poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. depozit: a 2005 0259
(22) Data depozit: 2005.09.09

(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
2006.02.28, BOPI nr. 2/2006

(71) Solicitanţi: RUDIC Valeriu, MD; MELNIC Serghei, MD

(72) Inventatori: RUDIC Valeriu, MD; MELNIC Serghei, MD; MUŞET 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 rozaceei

(57) Rezumat:

1

Invenţia se referă la medicină, şi anume la dermatovenerologie.

Remediul conţine extract din biomasa tulpinii cianobacteriei *Spirulina platensis*, extract din flori de gălbenele (*Calendula officinalis)*, dimetilsulfoxid, alcool 96%, gelifiant cu adaosuri farmaceutic acceptabile şi apă în următorul raport, % de masă:

extract din biomasa tulpinii cianobacteriei *Spirulina platensis*, calculat pentru substanţă uscată	0,05…0,50
extract din flori de gălbenele, calculat pentru substanţă 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.

Revendicări: 1

MD 2975 F1 2006.02.28

Descriere:

Invenţia se referă la medicină, şi anume la dermatovenerologie.

Rozaceea reprezintă o afecţiune a pielii feţei care se manifestă prin apariţia eritemului (hiperemiei) la început temporar, apoi persistent. În cazul evoluţiei afecţiunii apar telangiectaziile hemocapilare ale sângelui ("steluţe vasculare"), apoi acneele de culoare roz-aprins.

Este cunoscut un remediu aplicat extern pentru tratamentul rozaceei, şi anume rezorcina [1], care reduce onctuozitatea pielii feţei. Rezorcina se indică în tratament complex, împreună cu antibioticele tetraciclinice, ceea ce ameliorează starea pielii. Cu toate acestea, terapia de acest fel are efecte secundare, de exemplu, disbacterioza, care se manifestă pe piele. Mai mult decât atât, rezorcina nu influenţează asupra patogenezei rozaceei, ci se aplică doar în calitate de terapie simptomatică.

Problema pe care o rezolvă invenţia revendicată constă în elaborarea unui remediu topic capabil să juguleze într-o perioadă scurtă de timp accesele de rozacee şi să preîntâmpine apariţia complicaţiilor.

Esenţa invenţiei constă în aceea că remediul pentru tratamentul rozaceei conţine extract din biomasa tulpinii cianobacteriei *Spirulina platensis*, extract din flori de gălbenele *Calendula officinalis*, dimetisulfoxid, alcool 96%, gelifiant cu adaosuri farmaceutic acceptabile şi apă în următorul raport, % de masă:

extract din biomasa tulpinii cianobacteriei *Spirulina platensis*, calculat pentru substanţă uscată	0,05…0,50
extract din flori de gălbenele, calculat pentru substanţă 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 remediul 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 utilizaţi: carbopolul 940, trietanolamina (*triethanolamine*) sau hidroxidul de sodiu, polietilenglicolul 400, hidroxibenzoatul de propil (*propyl hydroxybenzoate*, *propylparaben*, *nipasol*). Lista prezentată nu limitează numărul adaosurilor farmaceutic acceptabile care pot fi utilizate pentru obţinerea remediului revendicat.

Un rol esenţial în patogeneza rozaceei îl joacă câţiva factori: activitatea incorectă a vaselor sangvine ale pielii, de exemplu, la diferenţa de temperaturi ele încep să se dilateze brusc din care cauză se înroşeşte faţa. De asemenea se consideră că la apariţia rozaceei un rol de importanţă primară îl joacă şi acarul microscopic, care provoacă afecţiunea denumită demodicoza. El se instalează în interiorul pielii şi provoacă iritarea ei, favorizează apariţia acneei, precum şi a seboreei.

În remediul elaborat interacţiunea componentelor pe care le conţine a permis obţinerea unui produs finit cu efect sinergic, care influenţează asupra patogenezei rozaceei. Remediul propus asigură un efect antiinflamator considerabil, inhibă activitatea acarului, ameliorează regenerarea ţesuturilor şi vascularizarea lor din contul amplificării imunităţii nespecifice şi ameliorării troficităţii ţesuturilor, efecte secundare negative nu s-au manifestat. Angenolul elimină factorii care favorizează dezvoltarea afecţiunii.

Efectul de sporire bruscă a acţiunii antiacariene, antimicrobiene şi antiinflamatoare complexe se obţine datorită compoziţiei cantitative şi calitative optimal selectate a componentelor remediului revendicat. Dimetilsulfoxidul favorizează penetrarea adâncă în ţesut în regiunea afecţiunii a substanţelor biologic active din biomasa tulpinii cianobacteriei *Spirulina platensis* şi extractului din *flori de gălbenele*. Penetrarea substanţelor biologic active provoacă restabilirea rapidă a funcţiei şi structurii membranelor celulare, ceea ce contribuie la accelerarea proceselor de regenerare şi la ameliorarea imunităţii celulare, ce asigură un efect sinergic. Mai mult decât atât, s-a produs amplificarea proprietăţilor antibacteriene datorită combinării substanţelor biologic active care intră în compoziţia remediului propus.

Adaosurile farmaceutic acceptabile menţionate în valorile cantitative prezentate asigură consistenţa şi forma necesară a remediului medicamentos, care se absoarbe rapid, este comod în utilizare şi păstrare.

Rezultatul invenţiei constă în obţinerea remediului revendicat cu efect regenerativ, antiacarian şi antiinflamator pronunţat.

Remediul revendicat poate fi preparat în condiţii farmaceutice în felul următor.

Pentru prepararea a 1000 g de gel în vase farmaceutice de capacitate corespunzătoare la început se introduc 13 g de Carbopol 940, în care se adaugă 150 g de polietilenglicol 400 şi se omogenizează. Apoi în amestecul obţinut se adaugă 0,5 g de extract uscat din biomasa tulpinii cianobacteriei *Spirulina platensis* şi se amestecă timp de 20…30 min. În 50 g de alcool de 96% se adaugă 10 g de extract uscat din *flori de gălbenele* şi 50 g de dimetilsulfoxid. Soluţia obţinută se adaugă la amestec şi se omogenizează timp de 5…10 min. După aceasta, 0,85 g de hidroxid de sodiu se dizolvă în apă purificată până la obţinerea unei soluţii de 10%, care se adaugă la amestec. Se toarnă apă până la obţinerea masei totale a amestecului egale

cu 1000 g şi se omogenizează. Procesul de preparare a gelului se finisează cu eliminarea aerului din produsul obţinut.

Gelul are o consistenţă fină şi la aplicarea pe suprafaţa tratată se absoarbe rapid.

Exemplele de obţinere a 100 g de gel revendicat cu un conţinut diferit de ingrediente active sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

Denumirea ingredientelor	Cantitatea, g			
Extract din biomasa tulpinii cianobacteriei *Spirulina platensis*, calculat pentru substanţă uscată	0,05	0,1	0,25	0,5
Extract din *flori de gălbenele*, calculat pentru substanţă uscată	3,0	1,0	1,0	0,5
Dimetilsulfoxid	5,0	6,0	4,0	4,5
Alcool de 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 obţinut, ceea ce se manifestă în mărirea duratei tratamentului.

Utilizarea în remediul revendicat a ingredientelor într-o cantitate mai mare decât cea indicată conduce la scumpirea acestuia, fără a influenţa asupra efectului curativ atins. În tabelul 2 sunt prezentate rezultatele investigării clinice a remediului revendicat.

Tabelul 2

Ingredientele active	Cantitatea, g							
Extract din biomasa tulpinii cianobacteriei *Spirulina platensis,* calculat pentru substanţă uscată	0,04	0,04	0,05	0,08	0,1	0,3	0,5	0,7
Extract din *flori de gălbenele*, calculat pentru substanţă 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	nesatis - făcător	nesatis - făcător	satis-făcător	satis-făcător	pronun-ţat	satis-făcător	satis-făcător	satis-făcător

Experimentele efectuate au permis de a determina conţinutul optimal al componentelor, care asigură eficacitatea lui maximă, în % mas:

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

Remediul Angenol a fost aprobat în cadrul Dispensarului Dermatovenerologic Republican, Catedra Dermatovenerologie a USMF "Nicolae Testemiţanu".

Investigaţiile s-au efectuat utilizând preparatul medicamentos Angenol gel.

Scopul investigaţiilor a fost aprecierea eficacităţii clinice a produsului farmaceutic Angenol gel în tratamentul topic la bolnavi cu rozacee. Eficacitatea tratamentului a fost estimată în funcţie de criteriile tradiţionale (vindecare clinică, ameliorare importantă, staţionarea procesului patologic, acutizare).

Sarcinile au fost evaluarea eficacităţii clinice a tratamentului cu Angenol gel şi determinarea toleranţei preparatului.

Investigaţiile au fost efectuate la 20 paciente cu vârsta între 36…50 ani cu diagnosticul: "Rozacee, stadiu cuperozic", caracterizată prin eritem persistent şi telangiectazii.

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

Rezultate. La a 4-a…a 5-a zi de tratament s-a observat palidarea eritemului la 18 paciente (60%); staţionarea procesului patologic la 7 bolnave (23,3%) şi acutizarea procesului patologic cutanat la 5 bolnave (16,7%). La a 8-a… a 10-a zi la 11 bolnave (36,7%) s-a observat dispariţia completă a eritemului; la 10 (33,3%) dispariţia parţială a leziunilor şi la 9 bolnave (30%) staţionarea procesului patologic cutanat.

Toleranţa preparatului. Reacţii adverse (senzaţii de arsură, prurit) s-au constatat la 5 bolnave cu rozacee (16,7%) în primele zile de tratament.

Concluzii. Utilizarea Angenolului gel în tratamentul topic la bolnavii cu rozacee prezintă o eficacitate terapeutică bună şi un nivel de siguranţă înalt, demonstrând o acţiune antiinflamatoare şi ameliorarea procesului patologic cutanat începând cu a 3-a…a 4-a zi de tratament (60%).

La finalizarea tratamentului topic se denotă dispariţia completă a manifestărilor cutanate în 36,7% din cazuri şi dispariţia parţială a manifestărilor clinice (un eritem discret şi palidarea telangiectaziilor) în 33,3% din cazuri (70%).

Nivelul înalt de eficacitate, siguranţă şi complianţă este motivul pentru care produsul farmaceutic Angenol gel este opţiunea terapeutică indicată în practica medicală şi poate fi recomandat în tratamentul topic al rozaceei.

Exemplul 1

Pacienta B., 38 ani, s-a adresat cu acuze la eritemul pielii feţei. La examinare s-a depistat hiperemia pielii feţei şi s-a stabilit diagnosticul: rozacee. S-a preparat remediul din, % masă: extract din biomasa tulpinii cianobacteriei *Spirulina platensis*, calculat pentru substanţă uscată 0,05, extract din *flori de gălbenele*, calculat pentru substanţă uscată 0,5, dimetilsulfoxid 4,0, alcool de 96% 3,9, gelifiant cu adaosuri farmaceutic acceptabile 10,0, apă restul. S-a început tratamentul prin aplicarea pe porţiunile lezate ale pielii a remediului preparat de 2 ori pe zi: dimineaţa şi seara. La a 4-a zi la examinarea repetată s-a observat că s-a produs o ameliorare vizuală. La a 10-a zi eritemul pielii feţei a dispărut.

Exemplul 2

Pacienta S., 50 ani, s-a adresat cu acuze la eritemul pielii feţei. La examinare s-a depistat hiperemia pielii feţei şi s-a stabilit diagnosticul: rozacee. S-a preparat remediul din, % masă: extract uscat din biomasa tulpinii cianobacteriei *Spirulina platensis*, calculat pentru substanţă uscată 0,1, extract din *flori de gălbenele*, calculat pentru substanţă uscată 1,0, dimetilsulfoxid 5,0, alcool de 96% 5,0, carbopol 940 1,5, polietilenglicol 400 15,0, hidroxid de sodiu 0,5, apă restul. S-a început tratamentul prin aplicarea pe porţiunile lezate ale pielii a remediului preparat de 2 ori pe zi: dimineaţa şi seara. La a 4-a zi la examinarea repetată s-a observat că s-a produs o ameliorare vizibilă. La a 10-a zi eritemul pielii feţei a dispărut.

Exemplul 3

Pacienta V., 44 ani, s-a adresat cu acuze la eritemul pielii feţei. La examinare s-a depistat hiperemia pielii feţei şi s-a stabilit diagnosticul: rozacee. S-a preparat remediul din, % masă: extract uscat din biomasa tulpinii cianobacteriei *Spirulina platensis* 0,5, extract uscat din *flori de gălbenele* 3,0, dimetilsulfoxid 6,0, alcool de 96% 10,0, adaosuri farmaceutic acceptabile 18,0, apă restul. S-a început tratamentul prin aplicarea pe porţiunile lezate ale pielii a remediului preparat de 2 ori pe zi: dimineaţa şi seara. La a 5-a zi la examinarea repetată s-a observat că s-a produs o ameliorare vizibilă. La a 10-a zi eritemul pielii feţei a dispărut.

(57) Revendicare:

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

extract din biomasa tulpinii cianobacteriei *Spirulina platensis*, calculat pentru substanţă uscată	0,05…0,50
extract din flori de gălbenele, calculat pentru substanţă 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.

(56) Referinţe bibliografice:

1. Алексей Кондратьев. Красная роза – эмблема печали (розацея). www.<http//www.ladoni.ru/press-about-derm/rosacea.html> regăsit la 28.03.2005

Şef Secţie: GUŞAN Ala

Examinator: TIMONIN Alexandr

Redactor: LOZOVANU Maria

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2005 0259 (22) Data depozit: 2005.09.09	

Int.Cl.: ***A61K 31/10*** (2006.01)
A61K 36/00 (2006.01)
A61K 36/05 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

Titlul : Remediu medicamentos sub formă de gel pentru tratamentul rozaceei
(71) Solicitantul : RUDIC Valeriu, MD; MELNIC Serghei, MD
Termeni caracteristici: rozaceei, Spirulina platensis, Flores Calendule, dimetisulfoxid,, диметилсульфоксид, Calendula officialis, календула

I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării şi indici de clasificare Int. Cl. (7)

(MD) Baza de date naţionale: 1994-2005

(EA)) Baza de date: http://www.eapo.org/private/

(SU) colecţia de certificate de autor la BRTŞ

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

☐ **Documentele următoare sunt indicate în continuare a rubricii II**	☐ **Informaţia referitoare la brevete paralele se anexează**
*** categoriile speciale ale documentelor consultate:**	**P** - document publicat înainte de data de depozit dar după data priorităţii invocate
A - document care defineşte stadiul anterior general	**T** - document publicat după data de depozit sau a priorităţii invocate, care nu aparţine stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidenţa principiul sau teoria care conţine baza invenţiei
E - document anterior dar publicat la data de depozit naţional reglementar sau după aceasta data	**X** - document de relevanţă deosebită: invenţia revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă
L - document care poate pune în discuţie data priorităţii invocate, poate contribui la determinarea datei publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres (se va indica motivul)	**Y** - document de relevanţă deosebită: invenţia revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă cand documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceiaşi natură, aceasta combinaţie 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 aceiaşi familie de documente

Data finalizării documentării: 12.12.2005

Examinatorul: TIMONIN Alexandr