



(19) MD (11) 3 358 (13) G2
(51) МПК

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА ПО ОХРАНЕ
ПРОМЫШЛЕННОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ВЫДАННЫЙ ПАТЕНТ**

(21), (22) Заявка: а 2006 0188, 14.07.2006

(47) Дата выдачи патента: 29.02.2008 A61K 31/327

20060101AFI20060929BMD	C07B	41/14
20060101ALI20070418BMD	C07C	409/20
20060101ALI20060929BMD	C07D	307/92
20060101ALI20070418BMD	A61P	31/10
20060101ALI20070418BMD		

(71) Заявитель:

ИНСТИТУТ ХИМИИ АКАДЕМИИ НАУК
МОЛДОВЫ, MD,
ИНСТИТУТ МИКРОБИОЛОГИИ И
БИОТЕХНОЛОГИИ АКАДЕМИИ НАУК
МОЛДОВЫ, MD,
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ "NICOLAE
TESTEMITANU" РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА, MD

(72) Изобретатель:

ВЛАД Павел, MD,
КУЧИКОВА Калерия, MD,
АРЫКУ Акулина, MD,
ПРИСАКАРЬ Виорел, MD,
ДИЗДАРЬ Анна, MD,
РУДИК Валериу, MD,
МУШЕТ Георге, MD,
САВИН Анжела, MD,
ПРОКА Людмила, MD,
ГОНЧАР Вячеслав, MD

(73) Патентовладелец:

ИНСТИТУТ ХИМИИ АКАДЕМИИ НАУК
МОЛДОВЫ, MD,
ИНСТИТУТ МИКРОБИОЛОГИИ И
БИОТЕХНОЛОГИИ АКАДЕМИИ НАУК
МОЛДОВЫ, MD,
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ "NICOLAE
TESTEMITANU" РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА, MD

(54) 12-Гидроперокси-8 α , 12-эпокси-11-бисгомодриман для использования при лечении грибковых заболеваний

(57) Реферат:

Изобретение относится к органическим соединениям терпенового ряда, в частности к гомодриманам, обладающим антимикотической активностью.

Сущность изобретения заключается в том, что

12-гидроперокси-8 α , 12-эпокси-11-бисгомодриман может быть использован при лечении грибковых заболеваний.

Результат изобретения заключается в увеличении противогрибковой активности.

П. формулы: 1



(19) **MD** (11) **3 358** (13) **G2**
(51) Int. Cl.

STATE AGENCY ON INDUSTRIAL
PROPERTY PROTECTION OF THE
REPUBLIC OF MOLDOVA

(12) ISSUED PATENT FOR INVENTION

(21), (22) Application: a 2006 0188, 14.07.2006

(47) Date of issue of the patent: 29.02.2008A61K
31/327

20060101AFI20060929BHMD C07B

41/14

20060101ALI20070418BHMD C07C

409/20

20060101ALI20060929BHMD C07D

307/92

20060101ALI20070418BHMD A61P

31/10

20060101ALI20070418BHMD

(71) Applicant:

INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE
STIINTE A MOLDOVEI, MD,
INSTITUTUL DE MICROBIOLOGIE SI
BIOTEHNOLOGIE AL ACADEMIEI DE STIINTE A
MOLDOVEI, MD,
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINA SI
FARMACIE "NICOLAE TESTEMITANU" DIN
REPUBLICA MOLDOVA, MD

(72) Inventor:

VLAD Pavel, MD,
CUCICOVA Caleria, MD,
ARICU Aculina, MD,
PRISACARI Viorel, MD,
DIZDARI Ana, MD,
RUDIC Valeriu, MD,
MUSET Gheorghe, MD,
SAVIN Angela, MD,
PROCA Ludmila, MD,
GONCIAR Veaceslav, MD

(73) Proprietor:

INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE
STIINTE A MOLDOVEI, MD,
INSTITUTUL DE MICROBIOLOGIE SI
BIOTEHNOLOGIE AL ACADEMIEI DE STIINTE A
MOLDOVEI, MD,
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINA SI
FARMACIE "NICOLAE TESTEMITANU" DIN
REPUBLICA MOLDOVA, MD

(54) 12-Hydroperoxy-8 α ,12-epoxy-11-bishomodrimane for use in treating mycotic infections

(57) Abstract:

The invention relates to the organic
compounds of the terpenic series, in particular
to homodrimanes possessing antimycotic activity.

Summary of the invention consists in that

12-hydroperoxy-8 α ,12-epoxy-11-bishomodrimane
may be used in treating mycotic infections.

The result of the invention consists in
increasing the antimycotic activity.

Claims: 1



(19) MD (11) 3 358 (13) G2
(51)

AGENȚIA DE STAT PENTRU PROTECȚIA
PROPRIETĂȚII INDUSTRIALE A REPUBLICII
MOLDOVA

(12) BREVET DE INVENȚIE ELIBERAT

(21), (22) a 2006 0188, 14.07.2006

(47) Data eliberării brevetului: 29.02.2008 A61K 31/327

20060101AFI20060929BHMD	C07B	41/14
20060101ALI20070418BHMD	C07C	409/20
20060101ALI20060929BHMD	C07D	307/92
20060101ALI20070418BHMD	A61P	31/10
20060101ALI20070418BHMD		

(71) INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI
DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD,
INSTITUTUL DE MICROBIOLOGIE ȘI
BIOTEHNOLOGIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE
A MOLDOVEI, MD,
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN
REPUBLICA MOLDOVA, MD

(72) VLAD Pavel, MD,
CUCICOVA Caleria, MD,
ARÎCU Aculina, MD,
PRISACARI Viorel, MD,
DIZDARI Ana, MD,
RUDIC Valeriu, MD,
MUȘET Gheorghe, MD,
SAVIN Angela, MD,
PROCA Ludmila, MD,
GONCIAR Veaceslav, MD

(73) INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI
DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD,
INSTITUTUL DE MICROBIOLOGIE ȘI
BIOTEHNOLOGIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE
A MOLDOVEI, MD,
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN
REPUBLICA MOLDOVA, MD

(54) 12-Hidroperoxi-8 α ,12-epoxi-11-bishomodriman pentru utilizare în tratamentul afecțiunilor micotice

(57) Invenția se referă la compușii organici din șirul
terpenic, în particular la homodrimanii ce posedă
activitate antimicotică.

Esența invenției constă în aceea că

12-hidroperoxi-8 α ,12-epoxi-11-bishomodrimanul
poate fi utilizat în tratamentul afecțiunilor micotice.

Rezultatul invenției constă în sporirea activității
antimicotice.

Revendicări: 1

Invenția se referă la compușii organici din șirul terpenic, în particular la homodrimanii ce posedă activitate antimicotică.

Din această serie de preparate cel mai apropiat analog al compusului revendicat după proprietățile biologice este clotrimazolul [1]. Însă acest preparat are un șir de dezavantaje, și anume:

- eficiența redusă a preparatului;
- reacții alergice și iritație în locul aplicării;
- tulburări gastrointestinale, urinare;
- în sistarea tratamentului de lungă durată pot apărea exacerbări ale leziunilor.

Din aceste considerente este necesar de a continua cercetările științifice în domeniul dat pentru a elabora remedii antifungice originale din materie primă locală cu activitate mai înaltă și toxicitate mai joasă, și totodată mai ieftine decât preparatele importate, adică accesibile pentru populație.

Problema pe care o rezolvă invenția propusă este lărgirea gamei de compuși cu activitate antimicotică înaltă.

Esența invenției constă în aceea că 12-hidroperoxi-8 α ,12-epoxi-11-bishomodrimanul poate fi utilizat în tratamentul afecțiunilor micotice.

De o importanță primordială separată este faptul că materia primă de bază este autohtonă, renovabilă și ușor accesibilă (deșeurile din industria uleiurilor eterice).

Preparatul revendicat are unele avantaje în raport cu preparatele cunoscute, și anume:

- eficiența mai înaltă;
- accesibilitatea produsului.

Procedeul de obținere a 12-hidroperoxi-8 α ,12-epoxi-11-bishomodrimanului este descris în brevetul de invenție MD 2639 G2 2004.12.31, iar proprietățile antimicotice ale produsului nu au fost descrise anterior.

Experimentul a fost efectuat în paralel utilizând diferiți solvenți:

I experiment - dimetilformamidă (DMFA);

II experiment - alcool etilic.

În calitate de culturi de referință în experimentul *in vitro* au fost folosite tulpinile de fungi: *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium*. În cazul *Candida albicans* au fost utilizate diferite tulpini:

I experiment - *Candida albicans*-1 (tulpină de la bolnav);

II experiment - *Candida albicans*-2 și 3 (tulpini de colecție).

În I experiment activitatea preparatului a fost comparată cu cea a nistatinei, în experimentul II cu a clotrimazolului.

Exemplu de realizare a invenției

Activitatea fungicidă a 12-hidroperoxi-8 α ,12-epoxi-11-bishomodrimanului a fost cercetată prin utilizarea metodei de diluție în serie într-un mediu nutritiv lichid (Sabouraud, PH=7). 12-hidroperoxi-8 α , 12-epoxi-11-bishomodrimanul a fost dizolvat în alcool etilic. Inoculatele au fost pregătite din culturi de șapte zile de fungi *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium*. După amestecarea inoculatelor cu diluțiile 12-hidroperoxi-8 α , 12-epoxi-11-bishomodrimanului eprubetele au fost expuse în termostat la t = 28°C pentru 11 zile, zilnic monitorizând creșterea fungilor.

Activitatea fungicidă a fost determinată după lipsa creșterii fungilor la o însămânțare repetată a fungilor pe geloza Sabouraud cu incubare timp de 11 zile la 28°C.

Ținând cont de rezultatele obținute putem conchide că preparatul manifestă activitate antimicotică pronunțată față de tulpinile *Candida albicans*.

În I experiment (vezi tab.1) concentrația minimă de inhibiție (CMI) și concentrația minimă fungicidă (CMF) constituie 15,62 μ g/ml, ce depășește activitatea antifungică a nistatinei de 5,1 ori (concentrația minimă de inhibiție și concentrația minimă fungicidă a nistatinei față de *Candida albicans* constituie 80 μ g/ml).

Tabelul 1

Tulpini microbiene	12-Hidroperoxi-8 α , 12-epoxi-11-bishomodriman		Nistatină	
	CMI (μ g/ml)	CMF (μ g/ml)	CMI μ g/ml)	CMF (μ g/ml)
<i>Candida albicans</i> - 1	15,62	15,62	80	80
<i>Aspergillus niger</i>	250	250		
<i>Aspergillus fumigatus</i>	250	250		
<i>Penicillium</i>	125	125		

În al II-ea experiment (vezi tab.2) CMI și CMF constituie 2,5 μ g/ml, ce depășește activitatea antifungică a clotrimazolului de 2 ori (concentrația minimă de inhibiție și concentrația minimă fungicidă a clotrimazolului față de *Candida albicans* constituie 5 μ g/ml).

Tabelul 2

5

	12-Hidroperoxi-8 α , 12-epoxi-11-bishomodriman		clotrimazol	
Tulpini microbiene	CMI (μ g/ml)	CMF (μ g/ml)	CMI μ g/ml)	CMF (μ g/ml)
<i>Candida albicans</i> - 2	2,5	2,5	5	5
<i>Candida albicans</i> - 3	2,5	2,5	5	5

Proprietățile depistate permit completarea arsenalului de preparate antimicotice cu spectru larg de acțiune.

10

Preparatul obținut posedă proprietăți antimicotice pronunțate, este relativ ieftin, deoarece se obține ușor din materie primă autohtonă accesibilă și poate fi utilizat pe larg în farmaceutică.

Matcovschi C., Procopișin V., Parii B. Gid farmacoterapeutic. Chișinău, 2006, p. 416

Revendicare

15

12-Hidroperoxi-8 α ,12-epoxi-11-bishomodrimanului pentru utilizare în tratamentul afecțiunilor micotice

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

M D

3 3 5 8

G 2

G 2

3 3 5 8

M D