



MD 3358 F1 2007.07.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **3358** <sup>(13)</sup> **F1**  
(51) Int. Cl.: *A61K 31/327* (2006.01)  
*C07B 41/14* (2006.01)  
*C07C 409/20* (2006.01)  
*C07D 307/92* (2006.01)  
*A61P 31/10* (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

| Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi<br>revocată în termen de 6 luni de la data publicării                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) Nr. depozit: a 2006 0188<br>(22) Data depozit: 2006.07.14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | (45) Data publicării hotărârii de<br>acordare a brevetului:<br>2007.07.31, BOPI nr. 7/2007 |
| (71) Solicitanți: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD;<br>INSTITUTUL DE MICROBIOLOGIE ȘI BIOTEHNOLOGIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE<br>A MOLDOVEI, MD; UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE<br>"NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD<br>(72) Inventatori: VLAD Pavel, MD; CUCICOVA Caleria, MD; ARÎCU Aculina, MD; PRISACARI Viorel,<br>MD; DIZDARI Ana, MD; RUDIC Valeriu, MD; MUȘET Gheorghe, MD; SAVIN Angela,<br>MD; PROCA Ludmila, MD; GONCIAR Veaceslav, MD<br>(73) Titulari: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD;<br>INSTITUTUL DE MICROBIOLOGIE ȘI BIOTEHNOLOGIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE<br>A MOLDOVEI, MD; UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE<br>"NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD |                                                                                            |

(54) **12-Hidroperoxi-8 $\alpha$ ,12-epoxi-11-bishomodriman pentru utilizare în  
tratamentul afecțiunilor micotice**

(57) Rezumat:

1

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 $\alpha$ ,12-epoxi-11-bishomodrimanul  
poate fi utilizat în tratamentul afecțiunilor  
micotice.

2

Rezultatul invenției constă în sporirea activi-  
tății antimicotice.

5

Revendicări: 1

10

MD 3358 F1 2007.07.31

## MD 3358 F1 2007.07.31

3

### Descriere:

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 $\alpha$ ,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 $\alpha$ ,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 $\alpha$ ,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 $\alpha$ , 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 $\alpha$ , 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  $\mu$ g/ml, ce depășește activitatea antifungicidă a nistatinei de 5,1 ori (concentrația minimă de inhibiție și concentrația minimă fungicidă a nistatinei față de *Candida albicans* constituie 80  $\mu$ g/ml).

Tabelul 1

| Tulpini microbiene           | 12-Hidroperoxi-8 $\alpha$ , 12-epoxi-11-bishomodriman |                   | Nistatină         |                   |
|------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                              | CMI ( $\mu$ g/ml)                                     | CMF ( $\mu$ g/ml) | CMI ( $\mu$ g/ml) | CMF ( $\mu$ 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               |                   |                   |

## MD 3358 F1 2007.07.31

4

În al II-ea experiment (vezi tab.2) CMI și CMF constituie 2,5 µg/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 µg/ml).

5

Tabelul 2

| Tulpini microbiene          | 12-Hidroperoxi-8α, 12-epoxi-11-bishomodriman |             | clotrimazol |             |
|-----------------------------|----------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|
|                             | CMI (µg/ml)                                  | CMF (µg/ml) | CMI µg/ml)  | CMF (µg/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.

15

### (57) Revendicare:

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

20

### (56) Referințe bibliografice:

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

Șef Secție:

GROȘU Petru

Examinator:

EGOROVA Tamara

Redactor:

LOZOVANU Maria

## RAPORT DE DOCUMENTARE

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) Nr. depozit: a 2006 0188                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| (22) Data depozit: 2006.07.14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| (51) : <b>Int.Cl: A61K 31/327</b> (2006.01)<br><b>C07B 41/14</b> (2006.01)<br><b>C07C 409/20</b> (2006.01)<br><b>C07D 307/92</b> (2006.01)<br><b>A61P 31/10</b> (2006.01)<br>Alți indici de clasificare:<br><b>Titlul</b> : 12-Hidroperoxi-8a,12-epoxi-11-bishomodriman pentru utilizarea în tratamentul afecțiunilor micotice<br>(71) Solicitantul : 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<br>Termeni caracteristici : terpeni, homodrimani<br>Терпены, гомодриманы |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| MD 1994-2006                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| EA 1995-2006                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| SU 1970-1991, inclusiv și colecția „nepublică”                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| II. Documente considerate ca relevante                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Categoria*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente       | Numărul revendicării vizate                                                                                                                                                                                                                                                  |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | C. Matcovshi, V. Procopișin, B. Parii. Gid farmacoterapeutic. Chișinău, 2006, p. 416 | 1                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <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 evidența 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                      | 2007.04.24                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Examinatorul                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                      | EGOROVA Tamara                                                                                                                                                                                                                                                               |