



MD 2069 C2 2003.01.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) 2069 (13) C2
(51) Int. Cl.⁷: A 61 K 33/18;
A 61 P 17/02

(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2001 0278 (22) Data depozit: 2001.08.30	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2003.01.31, BOPI nr. 1/2003
(71) Solicitant: NEOGALENAFARM, S.R.L., MD (72) Inventatori: DIUG Octavian, MD; DIUG Eugen, MD (73) Titular: NEOGALENAFARM, S.R.L., MD	

(54) Preparat antiseptic și procedeu de preparare a lui

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, și anume la farmacie.

Esența invenției constă în aceea că preparatul revendicat conține polividon-iodură, glicerol, dimetilsulfoxid, alcool etilic de 96% și apă purificată în următorul raport al ingredientelor, în % de masă:

polividon-iodură	6,5...19,5
glicerol	3,0...7,0
dimetilsulfoxid	7,0...14,0
alcool etilic 96%	10,0...20,0
apă purificată	restul.

2
De asemenea se solicită un procedeu de
5 preparare a preparatului antiseptic propus, care se
realizează în două etape: I etapă include obținerea
soluției apoase de polividon-iodură prin dizolvarea
iodului în soluție apoasă de iodură de potasiu și
10 prepararea soluției apoase de polividon, care apoi se
adaugă în porții mici la soluția apoasă obținută de
iod- iodură de potasiu; a II-a etapă constă în
prepararea amestecului de glicerol, dimetilsulfoxid,
alcool etilic de 96%, apă purificată și adăugarea
ulterioară a amestecului obținut la soluția apoasă de
15 polividon-iodură.

Revendicări: 2

MD 2069 C2 2003.01.31

MD 2069 C2 2003.01.31

3

Descriere:

Invenția se referă la medicină, în special la remediile cu acțiune antiseptică.

5 Este cunoscut preparatul Betadin, care conține polividon-iodat (un complex al iodului cu polividonă) 10,0 g, glicerol 1,0 g, nonoxinol 0,25 g, acid citric anhidru 0,07 g, disodiu fosfat 0,15 g, apă purificată până la 100 ml. Conținutul de iod elementar este de 10 mg/ml. Preparatul se folosește în medicină ca antiseptic și dezinfectant sub formă de soluție concentrată (nediluată), sau soluție apoasă de 10% (1:10) și 1% (1:100). Dezavantajul preparatului farmaceutic cunoscut constă în aceea că el nu asigură o pătrundere mai profundă a iodului în focarul de infecție și nu prelungeste activitatea antiseptică a iodului. În plus, după datele din piața farmaceutică din Republica Moldova, preparatul 10 cunoscut este scump și puțin accesibil pentru pacienți [1].

15 Este cunoscut procedeul de preparare a compoziției curative antimicrobiene și antitumorale, conform căruia polivinilpirolidona se amestecă cu substanța iodoforă, amestecul se dizolvă în solvent organic, după aceasta solventul se evaporă, iar produsul obținut se usucă [2]. Dezavantajul procedurii cunoscut constă în aceea că el nu asigură obținerea unui preparat antiseptic cu acțiune prelungită a iodului.

Problema pe care o rezolvă invenția constă în elaborarea unei noi formule a produsului farmaceutic antiseptic, care concomitent posedă proprietăți de prelungire a activității preparatului datorită penetrării mai profunde a iodului în focarul infecției, în obținerea unui produs la un preț accesibil în piața farmaceutică.

20 Problema se soluționează prin includerea în componența preparatului antiseptic a următoarelor ingrediente, în % de masă:

25 polividon-iodură	6,5...19,5
glicerol	3,0...7,0
dimetilsulfoxid	7,0...14,0
alcool etilic 96%	10,0...20,0
apă purificată	restul.

30 Procedeul de preparare a preparatului antiseptic, conform invenției, prevede amestecarea polividonului cu o substanță ce conține iod și se efectuează în două etape: I etapă include obținerea soluției apoase de polividon-iodură prin dizolvarea iodului în soluție apoasă de iodură de potasiu și prepararea soluției apoase de polividon, care apoi se adaugă în porții mici la soluția apoasă de iod-iodură de potasiu; a II-a etapă include prepararea amestecului care constă din glicerol, dimetilsulfoxid, alcool etilic 96%, apă purificată și adăugarea lui ulterioară la soluția apoasă de polividon-iodură.

35 În această formulă a fost inclus dimetilsulfoxidul care posedă proprietăți de promotor al ionilor de iod. Astfel, iodul, lent eliberat din sistemul complex (iodofor), pătrunde mai ușor și mai adânc în țesuturi și mai ales în focarul de infecție. În afară de aceasta, dimetilsulfoxidul singur posedă proprietăți antiseptice și analgezice moderate. Alcoolul etilic contribuie la formarea peliculei protectoare pe suprafața pielii (la evaporare), în afară de aceasta, alcoolul etilic sporește acțiunea antiseptică a iodului. Glicerolul din componența preparatului facilitează obținerea unei pelicule elastice pe suprafața pielii. Compusul complex de polividon-iodură se formează în procesul tehnologic (raportul optim iod - polividon 1:10) care exclude etapa costisitoare de preparare a pulberii de polividon-iodat și duce la obținerea unui preparat antiseptic la un preț de 3,5 ori mai mic decât al Betadinului.

40 Rezultatul invenției constă în prelungirea activității antiseptice a iodului, formarea unei pelicule pe suprafața pielii, micșorarea prețului produsului farmaceutic.

45 Preparatul antiseptic cu o astfel de componență asigură o activitate antiseptică îndelungată a iodului, este la un preț accesibil pentru pacienți.

Pentru determinarea proprietăților și limitelor optime ale componentelor a fost efectuat un șir de experiențe. Selectarea proporțiilor optime a fost executată în funcție de următorii parametri: 50 activitatea antiseptică, gradul de penetrare a ionilor de iod, timpul necesar pentru formarea peliculei.

Au fost modificate variat cantitățile de iod, dimetilsulfoxid și alcool etilic 96%. În cazul când una dintre componentele sus-menționate a fost luată în 5...8 prescripții diferite, cantitățile celorlalte erau constante.

55 Rezultatele sunt prezentate în tabelele 1-4.

Determinarea cantității optime de iod în preparatul antiseptic pentru asigurarea eficienței antimicrobiene

Au fost pregătite 8 prescripții de preparat în care conținutul de dimetilsulfoxid, glicerol și alcool etilic 96% era identic, însă, evident, varia cantitatea de polividon-iodură (tabelul 1).

MD 2069 C2 2003.01.31

4

5

Tabelul 1

Nr. prescrip- țiilor	Părțile de masă ale componentelor, în %						
	polividon- iodură	dimetil- sulfoxid	glicerol	alcool etic 96%	apă purificată	<i>Staphylo- coccus aureus</i>	<i>Pseudo- monas aeruginosa</i>
1	0,5	10	5	15	restul	+	+
2	3,5	10	5	15	restul	0	+0
3	6,5	10	5	15	restul	0	0
4	9,5	10	5	15	restul	0	0
5	12,5	10	5	15	restul	0	0
6	16,5	10	5	15	restul	0	0
7	19,5	10	5	15	restul	0	0
8	22,5	10	5	15	restul	0	0

Culturile-test microbiene (*Staphylococcus aureus* și *Pseudomonas aeruginosa*) au fost suspendate în ser fiziologic până la concentrația de 5 unități (5 mlrd/ml) și apoi uniform aplicate cu tamponul pe suprafața gelozei nutritive în cutiile Petri pentru a obține o creștere în pauză.

10 Preparatul în diverse variante (tabelul 1) a fost aplicat câte o picătură pe culturile respective. Lipsa creșterii sau liza microbiană a fost marcată prin "0", iar prezența creșterii prin "+".

15 După datele din tabelul 1, preparatul, deja în prescripția nr. 2 (polividon-iodură 3,5%), manifestă eficiență antimicrobiană, însă nu suficientă referitor la *Pseudomonas aeruginosa*. Prescripțiile nr. 3 (polividon-iodură 6,5%), nr. 4 (polividon-iodură 9,5%) au fost eficiente la ambele tulpini. Având în vedere că preparatul este prevăzut pentru a fi folosit atât nediluat, cât și în diluții de 1:10 și 1:100, considerăm posibil pentru garanția eficienței antimicrobiene de a folosi prescripția nr. 5. În astfel de condiții produsul asigură eficiența antimicrobiană redutabilă.

Determinarea cantității optime de dimetilsulfoxid pentru asigurarea unui grad suficient de penetrare

20 Au fost pregătite 5 prescripții de preparat în care conținutul de polividon-iodură, glicerol, alcool etilic 96% era identic, varia însă cantitatea de dimetilsulfoxid.

25 Gradul de penetrare a ionilor de iod a fost apreciat cu ajutorul dispozitivului de difuzie prin membrana semipermeabilă (metoda Krowczynski), la $t = 34^{\circ}\text{C}$, mediul de dializă – apa purificată (tabelul 2). Cantitatea de iod trecută în dializat a fost determinată iodometric, iar ca soluție titrantă a fost folosită soluția standard de tiosulfat de sodiu (0,01 moli/litru).

Tabelul 2

Nr. prescrip- țiilor	Părțile de masă ale componentelor, în %					Timpul în care au dializat 50% de iod (min)
	polividon- iodură	dimetil- sulfoxid	glicerol	alcool etic 96%	apă purificată	
1	12,5	6,0	5,0	15,0	restul	32
2	12,5	8,0	5,0	15,0	restul	25
3	12,5	10,0	5,0	15,0	restul	20
4	12,5	12,0	5,0	15,0	restul	16
5	12,5	14,0	5,0	15,0	restul	12
Cea mai apropiată soluție, Betadin						36

30 După cum au demonstrat rezultatele, odată cu creșterea concentrației dimetilsulfoxidului, în preparat se micșorează timpul de trecere prin membrană a 50% ioni de iod. Acest lucru arată că dimetilsulfoxidul contribuie la sporirea penetrației ionilor de iod prin membrană în condiții *in vitro*. Deoarece dimetilsulfoxidul duce la micșorarea permeabilității pielii și la o absorbție rapidă a iodului, care la rândul său poate provoca intoxicația sistemică cu iod (tireoidism etc.), considerăm posibil pentru o penetrare suficientă de a folosi prescripția nr. 3, în care cantitatea componentului dat este de 10%. În astfel de condiții produsul este inofensiv și asigură o penetrare suficientă a iodului, necesară

35 pentru prelungirea duratei de acțiune a preparatului.

Valorile timpului în care au dializat 50% de iod (36 min) pentru cea mai apropiată soluție (Betadin) nu se încadrează în limitele optime.

MD 2069 C2 2003.01.31

5

Determinarea cantității optime de alcool etilic 96% pentru formarea peliculei pe piele

Au fost pregătite 5 prescripții de preparat în care conținutul de polividon-iodură, dimetilsulfoxid, glicerol era identic, însă varia cantitatea de etanol 96% (tabelul 3).

5

Tabelul 3

Nr. prescripțiilor	Părțile de masă ale componentelor, în %					Timpul, necesar pentru formarea peliculei purificate (min)
	polividon-iodură	dimetil-sulfoxid	glicerol	alcool etilic 96%	apă purificată	
1	12,5	10,0	5,0	5,0	restul	20
2	12,5	10,0	5,0	10,0	restul	15
3	12,5	10,0	5,0	15,0	restul	10
4	12,5	10,0	5,0	20,0	restul	8
5	12,5	10,0	5,0	25,0	restul	7
Cea mai apropiată soluție, Betadin						20

Calitatea peliculei a fost apreciată după aplicarea unei picături de soluție din fiecare variantă așternută în strat subțire cu pensula pe partea dorsală a palmei și s-a urmărit timpul în care are loc formarea peliculei și aspectul ei.

După cum au demonstrat rezultatele, alcoolul etilic 96% în cantitățile optime de 5...25% contribuie la formarea unei pelicule adezive, elastice și lucioase pe piele în limita de timp 20...7 min. Având în vedere că etanolul în concentrație ce depășește 25% poate influența stabilitatea complexului polividon-iodură care se formează în preparat, iar timpul necesar pentru formarea unei pelicule calitative la concentrații mai mari de 15% nu se schimbă semnificativ, considerăm posibilă folosirea prescripției nr. 3.

În astfel de condiții preparatul, fiind aplicat pe piele, formează o peliculă calitativă și nu influențează stabilitatea complexului polividon-iodură.

Valorile timpului de formare a peliculei (20 min) și calitatea ei pentru cea mai apropiată soluție nu se încadrează în limitele optime.

Determinarea activității antimicrobiene a preparatului antiseptic la diferite diluții (1:10 și 1:100)

Întrucât conform Instrucțiunii de utilizare a preparatului antiseptic este prevăzută folosirea lui sub formă de soluție apoasă diluată în raport de 1:10 pentru prelucrarea aseptica a plăgilor, arsurilor, dezinfectia mucoaselor, afecțiunilor bacteriene și fungice ale pielii, în practica ginecologică și stomatologică, cât și în raport de 1:100 diluție apoasă pentru prelucrarea igienică a pacientului înainte de intervențiile chirurgicale a fost determinată activitatea antimicrobiană a diluțiilor corespunzătoare. Aceleași diluții apoase au fost testate și la cea mai apropiată soluție (Betadin).

Determinările au fost efectuate conform prevederilor F.R.ed.X. Pentru analize au fost folosite următoarele microorganisme-test tulpini de muzeu: *E. coli* ATCC 25922 (F-50); *P. aeruginosa* ATCC 9027; *S. aureus* ATCC 6538-P și *C. albicans* ATCC 885-653. Aceste culturi au fost aduse la turbiditatea de 5 UA m.o./ml (425 mln. m.o./ml) și 10 UA m.o./ml (850 mln. m.o./ml), conform Standardelor de Stat OCO 42-28-2986 II ale Institutului Tarasevici L.A.

În continuare, din preparatul antiseptic și Betadin au fost pregătite câte 2 diluții, de 1:10 și 1:100 conform indicațiilor de utilizare în practica medicală. Au fost luate un șir de eprubete cu turbiditatea de 5 UA de microorganisme de *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *C. albicans*, cât și combinație de microorganisme, apoi în eprubete au fost introduse câte 1 ml de preparate nediluate, diluțiile de 1:10 și de 1:100. Durata expoziției a fost de 30 min. După aceasta au fost luate câte 2 cutii Petri cu medii speciale pentru microorganisme: pentru *E.coli* - Endo, pentru *P.aeruginosa* - agar nr.8, pentru *S.aureus* - geloză - gălbenuș de ou, pentru *C.albicans* - Saburo și pentru combinație de microorganisme - agar peptonat de carne. În cutii au fost introduse câte 0,2 ml suspensie de preparat cu cultură de microorganisme și cu spatula au fost repartizate uniform, după care au fost incubate la termostat la temperaturile corespunzătoare: pentru *E.coli* și *P.aeruginosa* - 24...48 ore, *S.aureus* - 24...48 ore la 35°C, pentru *C.albicans* - 72 ore la 22...25°C și pentru amestecul de culturi - 48 ore la 35°C. În același mod s-a procedat și cu culturile cu turbiditatea de 10 UA m.o./ml. Rezultatele cercetărilor sunt prezentate în tabelul 4.

MD 2069 C2 2003.01.31

6

Tabelul 4

Tulpinile de microorganisme	Preparatul antiseptic, seria 01112000			Betadin, seria 1609 din 04.2000		
	Numărul de colonii pe cutii			Numărul de colonii pe cutii		
	1 ml	1:10	1:100	1 ml	1:10	1:100
	1c 2 c M	1c 2 c M	1c 2 c M	1c 2 c M	1c 2 c M	1c 2 c M
<i>E.coli</i>	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
<i>P.aeruginosa</i>	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
<i>S.aureus</i>	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
<i>C.albicans</i>	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
Asociere de microorganisme	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0

Notă: 1c și 2 c – Cutiile Petri cu medii de cultură luate pentru cercetare; M – rezultatul mediu.

5 Paralel din toate diluțiile au fost luate - microorganisme control care au fost termostatare la temperaturile și pe mediile corespunzătoare. În toate probele s-a observat o creștere normală a culturilor curate cu toate proprietățile pe care le posedă.

10 Astfel, preparatul antiseptic posedă acțiune antimicrobiană față de microorganismele *E.coli*, *P.aeruginosa*, *S.aureus*, *C.albicans*, cât și față de aceste microorganisme în asociere sub formă nediluată, cât și în diluțiile de 1:10 și 1:100 după o expoziție de 30 min. Preparatul antiseptic manifestă aceeași activitate antimicrobiană ca și cea mai apropiată soluție - Betadin.

Se dă în continuare un exemplu de preparare a 100 ml de preparat antiseptic.

15 2,0 g de iodură de potasiu se dizolvă aproximativ în 2 ml apă purificată, apoi în soluția obținută se dizolvă 1,0 g de iod. În mod separat 10,0 g de polividon se dizolvă în circa 40 ml de apă purificată. Soluția de iod în iodură de potasiu se adaugă în porții mici la soluția de polividon și se amestecă. Se lasă 24 de ore pentru formarea deplină a complexului polividon-iodură. Separat se prepară amestecul din 10,0 g de dimetilsulfoxid, 5,0 g de glicerol și 15,0 g de alcool etilic 96%. Amestecul obținut se adaugă la o amestecare continuă la soluția complexului polividon-iodură. În ultimul rând se adaugă restul de apă purificată. Soluția obținută se filtrează.

20 Procedul propus de preparare a complexului polividon-iodură exclude folosirea de solvent organic, etapele de evaporare și uscare, ceea ce duce la obținerea unui preparat antiseptic mai puțin costisitor.

MD 2069 C2 2003.01.31

7

(57) Revendicări:

1. Preparat antiseptic care include polividon-iodură, glicerol și apă purificată, **caracterizat prin aceea că** suplimentar conține dimetilsulfoxid și alcool etilic de 96% în următorul raport al ingredientelor, în % de masă:

5	polividon-iodură	6,5...19,5
	glicerol	3,0...7,0
	dimetilsulfoxid	7,0...14,0
	alcool etilic 96%	10,0...20,0
10	apă purificată	restul.

2. Procedeu de preparare a preparatului antiseptic, indicat în revendicarea 1, care include amestecarea polividonului cu o substanță ce conține iod, **caracterizat prin aceea că** procedeul se efectuează în două etape: I etapă include obținerea soluției apoase de polividon-iodură prin dizolvarea iodului în soluție apoasă de iodură de potasiu și pregătirea soluției apoase de polividon, care apoi se adaugă în porții mici la soluția apoasă obținută de iod - iodură de potasiu; a II-a etapă include prepararea amestecului din glicerol, dimetilsulfoxid, alcool etilic de 96%, apă purificată și adăugarea lui ulterioară la soluția apoasă de polividon-iodură.

20

(56) Referințe bibliografice:

1. MARTINDALE. The Extra Pharmacopoeia. London, edited by James EF Reynolds, thirty-first Edition, 1996, p. 1143-1144
2. RU 98106608 A, 2000.02.20

Șef Secție: EGOROVA Tamara

Examinator: TIMONIN Alexandr

Redactor: CANȚER Svetlana

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2001 0278	
(22) Data depozit: 30.08.2001	
(51) ⁷ : A 61 K 33/18 Alți indici de clasificare: (54) Titlul : Preparat antiseptic și procedeu de preparare a lui (71) Solicitantul : "NeoGalenaFarm", S.R.L., MD Termeni caracteristici : a) limba română: iod, dimetilsulfoxid, preparat, antiseptic b) limba engleză: iodine, dimetilsulfoxid, medication, antiseptic	
I. Minimul de documente consultate (sistemă clasificării și indici de clasificare Int. Cl.- 7)	
Int. Cl. ⁷ A 61 K 33/18 MD 1994-2002 EA 1996-2002 SU 1972-1991 RU 1992-2002 US 1971-2002 EP 1981-2002 JP 1972-2002	
II. Literatura tehnico-științifică consultată adăugător la minim de documentație (autori, titluri, editura, țara și data publicării)	
casete de Certificat de Autor in fondul BRIT Revistele Euroaseatice Муравьев И. А. Технология лекарств. Москва, Медицина, т. 2, 1980 Cornelia Fica. Îndreptar practic pentru prepararea medicamentelor. București, Editura Medicală, 1983 Diug E., Trigubenco I. Tehnologia medicamentelor în farmacie. Chișinău, Universitas, 1992	
III. Baze de date electronice consultate (denumirea BD și termen de documentare)	

Error! Bookmark not defined.
 Error! Bookmark not defined.
 Error! Bookmark not defined.
 Error! Bookmark not defined.
 Error! Bookmark not defined.
 Error! Bookmark not defined.

IV. Documente considerate ca relevante

Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	MD a 2002 0001	1
A	MD 1295 G2	1
A	WO 01/22975	1
A	WO 01/78751	1
A	WO 02/054872	1
A	WO 01/85181	1
A	WO 01/47534	1
A	WO 01/70242	1
A	RU 98106608 A	1
A	RU 2130312 C1	1
A	RU 2125452 C1	1
A	RU 96113166 A	1
A	RU 2080864 C1	1
A	RU 94043015 A1	1
A	RU 93050760 A	1
A	SU 1341767 A1	1
A	SU 1401663 A1	1
A	SU 1824732 A1	1
<input type="checkbox"/> Documentele următoare sunt indicate în continuare a rubricii IV		<input type="checkbox"/> Informația referitoare la brevete paralele se anexează
* categoriile speciale ale documentelor consultate:		P - document publicat înainte de data depozit, dar după data priorității invocate
A - document care definește stadiul anterior general		T - document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria pe care se bazează invenția
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 cand documentul este luat de unul singur

L - document care poate pune în discuție data priorității invocate sau 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 când 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 divulgare	& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data finalizării documentării: 2002.09.16	
Examinatorul: TIMONIN Alexandr	