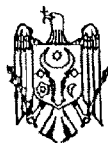




MD 4411 C1 2016.11.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4411** (13) **C1**
(51) Int.Cl: *A61K 31/131* (2006.01)
A61K 31/14 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
C07C 233/36 (2006.01)
C07C 211/62 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2012 0079 (22) Data depozit: 2011.02.15 (31) Nr.: PCT/EP2010/001056 (32) Data: 2010.02.19 (33) Țara: EP (41) Data publicării cererii: 2013.01.31	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2016.04.30, BOPI nr. 4/2016 (85) 2012.09.18 (86) PCT/EP2011/000691, 2011.02.15 (87) WO 2011/101113 A1, 2011.08.25
(71) Solicitant: MEGAINPHARM GMBH, AT (72) Inventator: RUDKO Adolina, UA (73) Titular: MEGAINPHARM GMBH, AT (74) Mandatar autorizat: ANDRIEȘ Ludmila	

(54) **Preparat medicamentos ce include clorură de benzildimetil(3-[miristoilamino]-propil)-amoniu și aplicarea acestuia pentru tratamentul și profilaxia bolilor infecțioase și a afecțiunilor inflamatoare purulente de diverse etiologii și localizări**

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la un preparat medicamentos ce include clorură de benzildimetil(3-[miristoilamino]-propil)-amoniu în formă de monohidrat sau în formă nehidrată. Preparatul medicamentos conține suplimentar oxid de dimetil(3-[miristoilamino]-propil)-amoniu și/sau

2
dimetil(3-[miristoilamino]-propil)-amină într-un diluant farmaceutic admisibil.

Prezenta invenție se mai referă la aplicarea preparatului acesta pentru tratamentul și profilaxia bolilor infecțioase și a afecțiunilor inflamatoare purulente de diverse etiologii și localizări.

Revendicări: 16

MD 4411 C1 2016.11.30

(54) Pharmaceutical including benzyldimethyl(3-[myristoylamino]propyl)-ammonium chloride and its use for the treatment and prevention of infectious and pyoinflammatory diseases of different etiology and localization

(57) Abstract:

1
The invention relates to a pharmaceutical including benzyldimethyl(3-[myristoylamino]propyl)-ammonium chloride in the monohydrate form or in anhydrous form. The pharmaceutical further comprises dimethyl(3-[myristoylamino]propyl)-ammonium oxide and/or dimethyl(3-

2
[myristoylamino]propyl)-amine in the appropriate pharmaceutical solvent.

The present invention further relates to the use of this pharmaceutical for the treatment and prevention of infectious and pyoinflammatory diseases of different etiology and localization.

Claims: 16

(54) Лекарственный препарат, включающий бензилдиметил(3-[миристоиламино]-пропил)-аммония хлорид и его применение для лечения и профилактики инфекционных и гнойно-воспалительных заболеваний различной этиологии и локализации

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к лекарственному препарату, включающему бензилдиметил(3-[миристоиламино]-пропил)-аммония хлорид в виде моногидрата или в негидратной форме. Лекарственный препарат дополнительно содержит диметил(3-[миристоиламино]-пропил)-аммонийоксид и/или диметил(3-[миристоиламино]-пропил)-амин в

2
приемлемом фармацевтическом разбавителе.

Данное изобретение также относится к применению данного препарата для лечения и профилактики инфекционных и гнойно-воспалительных заболеваний различной этиологии и локализации.

П. формулы: 16

Descriere:

Invenția se referă la un preparat medicamentos ce include clorură de benzildimetil(3-[miristoilamino]-propil)-amoniu în formă de monohidrat sau în formă nehidrată. Preparatul medicamentos conține suplimentar oxid de dimetil(3-[miristoilamino]-propil)-amoniu și/sau dimetil(3-[miristoilamino]-propil)-amină într-un diluant farmaceutic admisibil. Prezenta invenție se mai referă la aplicarea acestui preparat pentru tratamentul și profilaxia bolilor infecțioase și a afecțiunilor inflamatoare purulente de diverse etiologii și localizări.

Sinteza și utilizarea sărurilor cuaternare de amoniu, care conțin instantaneu o grupă amidă, sunt deja descrise [1]. În particular, în Exemplul 1 din documentul menționat este descrisă sinteza clorurii de [miristamido]-propil]-dimetilbenzil-amoniu prin reacția [(miristamido)-propil]-dimetilaminei cu clorură de benzil în benzen. În această descriere este relatată activitatea produsului obținut contra unei tulpini standard de stafilococ. Produsul, descris de inventatori, la temperatura camerei reprezintă o substanță semisolidă cu temperatura de topire de 54°C (șpaltul 3, rândurile 69-70). Totodată, în Exemplul 1 nu sunt prezentate alte cercetări, care ar confirma structura produsului selectat. Însă cercetările în vederea obținerii unui preparat pur potrivit pentru uz medical, realizate în cadrul investigațiilor privind invenția, atestă că clorura de [miristamido]-propil]-dimetilbenzil-amoniu la temperatura camerei reprezintă un produs cristalin cu o temperatură de topire ce depășește 90°C.

Astfel, se poate presupune că inventatorii au obținut un amestec al produsului de bază cu cantități reziduale de clorură de benzil și solvent (benzen) și au studiat activitatea acestora. Utilizarea unui asemenea produs în scopuri medicale, însă, este imposibilă din cauza toxicității înalte a clorurii de benzil și a benzenului.

Conform rândului 62, șpaltul 3 (Exemplul 1), [(miristamido)-propil]-dimetilamina inițială de asemenea este o substanță solidă, fapt confirmat și în investigațiile proprii. Iată de ce produsul obținut în Exemplul 1 nu poate fi un amestec de o amidoamină inițială și un compus final. În plus, prezența unor cantități reziduale de amidoamină inițială este imposibilă, deoarece în Exemplul 1 clorura de benzil se folosește în reacție în cantitate suficientă.

Mai trebuie de menționat că clorura de [miristamido]-propil]-dimetilbenzil-amoniu nu formează cu apa soluții în concentrații ce depășesc 20%, iar [(miristamido)-propil]-dimetilamina inițială este în general insolubilă în apă și se sedimentează cu apă din soluțiile cu alți solvenți. Aceasta de asemenea atestă că produsul final în Exemplul 1 nu poate conține amestec de [(miristamido)-propil]-dimetilamină, deoarece la pag. 73-74, șpaltul 3 se relatează despre obținerea unor soluții apoase transparente cu concentrații de 25%.

Este cunoscut un șir de preparate medicamentoase pe bază de clorură de benzildimetil(3-[miristoilamino]-propil)-amoniu în formă monohidrată sau nehidrată. Aceste preparate medicamentoase sunt prevăzute pentru tratamentul și profilaxia anumitor boli [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16].

Din dezavantajele acestor preparate poate fi menționat fie spectrul limitat de acțiune al remediului respectiv, fie eficiența insuficientă a acestora la folosirea într-o altă situație, fie o eficiență mai joasă, comparativ cu problema tehnică propusă.

Unele informații concrete comparative, dar nelimitându-se la acestea, sunt prezentate în exemplele prezentei descrieri.

Sunt cunoscute de asemenea amine terțiare în compoziții biologice active. Aceste amine conțin grupa amidă, inclusiv dimetil[3-(miristoilamino)-propil]amina ([miristamido]-propil]-dimetilamina [17]. Asemenea compuși în asociere cu polihexametilen-biguanida se folosesc în compoziții multicomponente pentru dezinfectia diferitor suprafețe. În așa concentrații ele, însă, nu pot fi folosite în calitate de preparate medicamentoase din cauza toxicității înalte.

Este cunoscută, de asemenea, posibilitatea utilizării amidoaminelor în formulări pentru tratamentul în exclusivitate a infecției micotice oculare, precum și în caz de asociere a acesteia cu *Acanthamoeba* [18].

Amidoaminele se mai folosesc în compoziții cu antibiotice pentru tratamentul și profilaxia bolilor micotice oculare și nazale [19]. Aceste compoziții, însă, sunt puțin eficiente în infecții microbiene și nu pot fi administrate pentru tratamentul organelor interne sau în calitate, de exemplu, de preparate spermicide.

S-a mai propus utilizarea amidoaminelor de asemenea tip în compoziții oftalmice pentru curățarea lentilelor de contact [20]. Aceste compoziții, însă, nu pot fi folosite pentru tratamentul ochilor înseși sau, de exemplu, a urechilor, a faringelui, laringelui, de asemenea, nu pot fi folosite în cadrul unor intervenții chirurgicale intracavitare sau în calitate de remediu profilactic al bolilor venerice din cauza unor concentrații înalte de componente și a multicomponenței sale.

Se mai cunoaște folosirea aminoxizilor de asemenea tip [21]. În acest document se propune utilizarea soluțiilor apoase de 1% de diferite amidoamine, în particular dimetilaminopropil mirastamid N-oxizii se propun spre utilizare în formulări pentru tratarea igienică a dinților în vederea facilitării procesului de detartrare și de prevenire a formării tartrului dentar. Oxidul de amidoamină în acest caz

are funcția de emolient și emulgator al tartrului dentar, nefiind un medicament.
Relatări despre compoziții farmaceutice cu conținut de oxizi de aminoamide, precum și concomitent cu o sare cuaternară de amoniu și o amidoamină terțiară și/sau un oxid de această amină, în literatura disponibilă lipsesc.

Cel mai apropiat de esența prezentei invenții (analogul proxim) este preparatul medicamentos [22], care conține compusul de amoniu cuaternar - clorura de benzildimetil(3-[mirstoilamino]-propil)-amoniu (clorură de [mirstamido]-propil)-dimetilbenzil-amoniu) în formă de monohidrat. În calitate de solvent farmaceutic pentru forme lichide acest preparat medicamentos conține apă și/sau alcool. Pentru alte forme de administrare acest preparat medicamentos conține orice bază de origine vegetală, animală sau sintetică. Preparatul manifestă o eficiență antimicrobiană și antimicotică bună. Efectul antimicrobian al preparatului medicamentos *in vitro* s-a dovedit a fi suficient de înalt. La administrarea diferitor compoziții pentru profilaxie și tratament *in vivo* sub acțiunea unei sarcini proteice înalte activitatea acestora, însă, se reduce considerabil. Pe de altă parte, creșterea semnificativă a concentrației acestor compoziții conduce la amplificarea efectului iritant. În plus, acest preparat medicamentos nu poate fi eficient asociat cu unele baze și preparate cu un alt efect, deoarece se formează complexe care se precipită.

În calitate de preparat medicamentos pentru tratamentul și profilaxia afecțiunilor de diverse etiologii pentru uz uman și veterinar se propune compoziția următoare:

clorură de benzildimetil(3-[mirstoilamino]-propil)-amoniu în formă de monohidrat sau în formă nehidrată cu oxid de dimetil(3-[mirstoilamino]-propil)-amoniu și/sau dimetil(3-[mirstoilamino]-propil)-amină într-un diluant farmaceutic potrivit.

Totodată, pentru uz extern cea mai înaltă eficiență la o toxicitate admisibilă a demonstrat-o compusul cu raportul următor al componentelor (% masice):

- clorură de benzildimetil(3-[mirstoilamino]-propil)-amoniu în formă de monohidrat sau în formă nehidrată	0,008... 5,0
- oxid de dimetil(3-[mirstoilamino]-propil)-amoniu și/sau dimetil(3-[mirstoilamino]-propil)-amină	0,00005... 1,0
- un diluant farmaceutic admisibil, până la	100.

Un efect iritant și toxic minim pentru oameni și pentru animale, precum și instantaneu o eficiență suficientă manifestă compusul pentru aplicare pe membranele mucoase sau la administrare intracavitară având următorul raport al componentelor (% masice):

- clorură de benzildimetil(3-[mirstoilamino]-propil)-amoniu în formă de monohidrat sau în formă nehidrată	0,008... 2,0
- oxid de dimetil(3-[mirstoilamino]-propil)-amoniu și/sau dimetil(3-[mirstoilamino]-propil)-amină	0,00005... 0,01
- un diluant farmaceutic admisibil, până la	100.

În calitate de diluant farmaceutic se propune utilizarea apei și/sau a alcoolului, precum și a oricărei baze lichide, în formă de gel, unguent, detergent sau în formă solidă de origine vegetală, animală sau sintetică în funcție de metoda de administrare sau locul de aplicare.

Adițional, se propune un șir de combinații ale acestui compus cu preparate cu o altă acțiune. Din preparatele cu o altă acțiune fac parte, de exemplu, anesteziicele locale (lidocaina, bupivacaina, piromecaina sau trimecaina), clorura de sodiu, remediile antiinflamatoare (xilometazolina, oximetazolina, nafazolina, fenilefrina, fenilpropanolamina sau pseudoefedrina), corticosteroizii (triamcinolon, betametazon, acetat de fluocinolon, hidroclortizon, halometazon sau dexametazon), antisepticele și/sau preparatele antivirolice (metronidazol, clotrimazol, ketoconazol, aciclovir, rimantadin).

Prezenta invenție permite de a extinde arsenalul de preparate curative și profilactice. Aceste preparate au un spectru larg de acțiune, o eficiență înaltă, un efect iritant și toxic redus, precum și efect imunomodulator, anestezic, antiinflamator și antiinflamator. Aceasta și permite de a utiliza preparatul pentru tratamentul unui cerc mai extins de afecțiuni. Preparatul se recomandă în calitate de

remediu pentru tratamentul și profilaxia bolilor infecțioase și inflamatorii, care includ afecțiunile specifice și nespecifice ale sistemului urogenital, ale intestinelor, ale stomacului, ale regiunii nasofaringeale și oculare. Preparatul este, de asemenea, potrivit în calitate de remediu pentru profilaxia herpesului și a infecției cu HIV la transmitere pe cale sexuală, în calitate de preparat spermicid, antiseptic și dezinfectant.

Această soluție tehnică a demonstrat un efect sinergic incidental la utilizarea asociată a ingredientelor folosite, ce nu rezultă în mod evident din cunoștințele cuprinse în stadiul tehnicii.

Eficiența preparatului, conform prezentei invenții, și efectul manifestat de acesta sunt ilustrate în exemplele ce urmează, dar nelimitându-se la acestea.

Exemplul 1

Pentru confirmarea acestei soluții tehnice s-au folosit diferite variante de compoziții ale preparatului medicamentos revendicat. În tabelul 1 sunt prezentate unele din compozițiile examinate, și anume acele care au fost utilizate în exemplele ce urmează.

Tabelul 1

Varianțe de compoziții (% masice)

Nr. compoziției	Clorură de benzildimetil(3-[miristoilamino]-propil)-amoniu (AC)	Oxid de dimetil(3-[miristoil-amino]-propil)-amoniu (OA)	Dimetil(3-[miristoil-amino]-propil)-amină (AA)	Diluant până la 100%
C1	0,007	0,001	-	apă purificată
C2	0,01	0,001	-	soluție izotonică NaCl
C3	0,4*	0,01	0,01	bază de unguent hidrofilă
C4	1,5	0,5	-	apă purificată
C5	0,1	0,05	-	soluție izotonică NaCl
C6	0,006	0,001	-	apă purificată
C7	0,5*	0,01	0,1	bază de unguent hidrofilă
C8	0,5	-	0,01	aerosol
C9	0,1*	-	0,01	etanol 70%
C10	0,04	0,01	-	apă purificată
C11	0,05*	0,01	0,01	masă de supozitor

Notă: * - monohidrat.

Exemplul 2

Determinarea concentrațiilor inhibante minime (CIM) în test-cultură de coronaviruri (coronavirusul uman OC43) *in vitro* în cultură de celule renale de embrion uman. S-a folosit compoziția de tip C1 (două componente în raport de 6:1) și pentru comparație – preparatul, conform invenției EP 1634590 [3] (clorură de benzildimetil(3-[miristoilamino]-propil)-amoniu pură) și oxid de dimetil[3-(miristoil-amino)-propil]-amoniu (AA) pur. Cercetarea s-a realizat paralel conform schemei următoare.

Etapa 1	Test-virus + miramistină (în concentrație respectivă)
Etapa 2	Incubare (2 ore)
Etapa 3	Adiția în amestec a unui agent de neutralizare (de exemplu, 25% SEB – ser embrionar de bovine) și incubarea amestecului pentru 10...20 min
Etapa 4	Contaminarea culturilor celulare sensibile (de exemplu, a celulelor renale de embrion uman)
Etapa 5	Incubare (5...8 zile)
Etapa 6	Evidența rezultatelor după fenomenul hemadsorbției și efectul citopatic (ECP) – formare de simplaste

S-au realizat trei serii de experiențe în patru diluții ale preparatelor, după care s-au calculat CIM ale acestora, ulterior au fost calculate ECP asupra coronavirusurilor. Rezultatele experiențelor sunt prezentate în Tabelul 2.

5

Tabelul 2

CIM ale preparatului, conform prezentei invenții, și ale altor antiseptice împotriva coronavirusului uman OC43 *in vitro*

Antiseptice	CIM (%)
C1	0,007 ± 0,002
DZ (AC)	0,01 ± 0,005
OA	0,1 ± 0,05

Cum se poate releva din tabelul 2, efectul de inactivare a coronavirusurilor manifestat de C1 depășește efectele ambelor ingrediente aparte, având și efect sinergic.

Exemplul 3

Efectul iritant local al preparatului, conform prezentei invenții, asupra pielii și conjunctivei oculare, precum și asupra mucoasei vaginale s-a studiat la cobai și la iepuri. Efectul iritant local asupra mucoasei uretrei și vezicii urinare s-a studiat la caini.

Rezultatele obținute au relevat că aplicarea compozițiilor C4 și C9 pe piele timp de 40 zile nu au provocat nici modificări vizuale, nici histologice. Mărirea concentrației sumare de ingrediente în preparat până la 5,0% a condus spre a 30 zi de aplicații la o xerodermie nesemnificativă, precum și la o atrofie neesențială a pielii.

Totodată, în documentele menționate anterior [8, 16, 21] soluțiile de AC pură deja în concentrații ce depășeau 1% masic provocau iritarea pielii. Iar în concentrații mai înalte (2...3% masice), începând cu ziua a 10...15, provocau modificări mai semnificative ale pielii.

La utilizarea unei soluții de 0,01% de AA pur în 70% alcool iritarea pielii s-a manifestat deja în ziua a 10 de aplicații.

Soluția de preparat, conform prezentei invenții, (C5) în soluție izotonică de clorură de sodiu a fost picurată în ochi iepurilor și cobailor timp de 10 zile într-o concentrație sumară a ingredientelor de 0,15% masice. Această soluție nu a avut efect iritant asupra mucoaselor (estimarea după scala Draize = 0, estimarea după clasificarea Ogur = grupa A). Totodată, concentrația de preparat, conform EA005132 [22], depășind 0,05% a provocat iritare pe conjunctiva oculară (după scala Draize = 8-10 puncte, după clasificarea Ogur = grupa B).

Cate 20 mL de 0,05% soluție de preparat, conform prezentei invenții, (CS, C10) în apă s-a instilat timp de 10 zile în ureterul câinilor masculi. După această instilare nu s-au înregistrat oarecare modificări de comportament al animalelor. Analiza urinei, a sângelui și examenul histologic al mucoasei uretrale, al vezicii urinare și al altor organe ale câinilor nu au relevat devieri de la normă.

De asemenea nu s-au relevat nici modificări morfologice și histologice din partea mucoasei vaginale la animalele femele, la care s-a instilat C7 și C8 (unguent și aerosol).

Totodată, compozițiile cunoscute [4, 8, 22] au provocat iritare deja în concentrații de 2...5 ori mai joase. Adică, se observă un efect sinergic evident.

Exemplul 4

Studierea efectului spermicid s-a efectuat prin metoda recomandată de OMS. Pentru aceasta spermatozoizii umani au fost amestecați cu preparat, conform prezentei invenții, în concentrații diferite. La microscop a fost controlată mobilitatea acestora. Concomitent s-au studiat și alți indicatori (pH, reducerea albastrului de metilen, test contactul cu mucusul cervical, nivelul fructozei etc.). În total au fost studiați 17 spermatozoizi de la bărbați în vârstă de 18...23 ani. Rezultatele experiențelor au demonstrat că concentrația optimă de preparat, conform prezentei invenții, care sistează mobilitatea

spermatozoizilor timp de 20 s, este de 0,02%. Concentrații mai înalte de preparat au cauzat nu numai imobilizarea instantanee a spermatozoizilor, dar și liza acestora.

Exemplul 5

5 Efectul profilactic al preparatului, conform prezentei invenții, în bolile venerice s-a studiat pe modele de sifilis experimental pe iepuri. Experiențele s-au realizat pe un lot din 56 iepuri de soiul Chinchila. Iepurii au fost contaminați cu o suspensie proaspăt pregătită de treponemă palidă (tulpini Nichols și TKVI-8) prin metodă cutanată. Peste 30, 60, 120, 180 și 240 min după contaminare pielea sectorului contaminat a fost tratată cu C6 sau cu compoziție, conform EA 005132, [22]. Iepurii din lotul de control au fost tratați cu apă distilată. Toate animalele s-au aflat sub un control clinico-serologic timp de 6...12 luni. Pentru control s-a utilizat reacția Wassermann (RW), testul de imobilizare a treponemelor și reacția cu imunofluorescență, care au fost efectuate de la 1,5 luni după contaminare la fiecare 2...3 luni. De asemenea s-au folosit metode de pasaj al ganglionilor limfatici și de contaminare repetată în țesutul scrotului cu o suspensie de treponeme de tulpină similară. Rezultatele experiențelor au arătat că tratarea iepurilor din lotul experimental cu C6, precum și cu compoziție conform EA 005132 [22], într-o perioadă de la 30 min până la 2,5 ore din momentul contaminării asigură o protecție de 100% a animalelor de sifilis. Totodată, pentru compoziția din EA 005132 concentrația sub 0,01% nu manifestă rezultat de 100%, chiar și peste 30 min după contaminare.

Exemplul 6

20 Efectul curativ pe modele de răni purulente și de peritonită pe animale experimentale (șobolani, iepuri, porci de guineea, caini – un total de peste 100 animale) s-a realizat în conformitate cu metodele uzuale, utilizând metode de cercetare microbiologice, morfologice, histologice și imunologice.

25 Datele înregistrate atestă o activitate terapeutică înaltă a preparatului, conform prezentei invenții, utilizat în formă de soluție apoasă, unguent și aerosol în afecțiunile infecțioase-purulente și în peritonită la animalele experimentale. Preparatul, conform prezentei invenții, s-a dovedit a fi un preparat mai eficient în tratamentul rănilor purulente, comparativ cu prototipul și ingredientele pure (Tabelul 3).

Tabelul 3

30 Rezultatele influenței preparatului, conform prezentei invenții, asupra vindecării rănilor purulente la animalele experimentale (șobolani, porci de guineea, iepuri), comparativ cu efectele prototipului și ingredientelor pure (zile)

Grupele de animale	Începutul regenerării	Vindecare completă
Control (tratarea rănilor cu apă distilată)	$7,2 \pm 1,1$	$20,0 \pm 3,5$
Tratament cu D23	$3,5 \pm 0,7$	$12,7 \pm 1,3$
Tratament cu C7	$2,3 \pm 0,3$	$9,4 \pm 0,9$
Tratament cu C8	$2,1 \pm 0,3$	$9,2 \pm 0,9$
Tratament cu C10	$2,2 \pm 0,3$	$9,3 \pm 0,9$
0,1% OA apos	$6,1 \pm 1,1$	$18,0 \pm 3,5$
0,1% AA aerosol	$5,2 \pm 1,3$	$17,0 \pm 3,1$

Exemplul 7

35 S-a studiat efectul curativ al preparatului, conform invenției, pe modele de combustie la șoareci. La șoareci pe suprafața dorsală depilată a spatelui a fost reprodusă o combustie termică de contact cu un dispozitiv standard. Tratamentul a fost început peste 24 ore de la modelarea combustiei cu unguent și aerosol (C7 și C8). Pentru comparare s-au folosit preparate cunoscute [6 și 13]. Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul 4.

40 Din tabelul 4 se vede că o reducere concludentă a suprafeței plăgilor în tratamentul cu C7 și C8 a început după 8 zile. Adică, cu 4 zile mai devreme, decât în cazul compozițiilor pentru comparare [6 și 13]. Se poate afirma că această reducere s-a produs grație efectului sinergic.

Tabelul 4

Rezultatele planimetriei plăgilor de combustie tratate cu unguent și aerosol

Ziua	Suprafața plăgilor de combustie, cm pătrați		
	UA 67795 [6] și RU 2185157 [13]	CK7	C8
2	0,72±0,05	0,80±0,06	0,99±0,08
4	0,77±0,66	0,85±0,07	0,81±0,09
6	0,80±0,05	0,85±0,09	0,62±0,06
8	0,78±0,10	0,83±0,10	0,76±0,07
12	0,81±0,05	0,70±0,06	0,24±0,04
15	0,36±0,05	0,18±0,03	0,14±0,03
18	0,14±0,04	0,08±0,02	0,03±0,017
20	0,03±0,017	0,012±0,002	0,01±0,001

Exemplul 8

- 5 S-a studiat efectul preparatului, conform invenției, în leziunile inflamatoare-purulente ale corneei ochiului. Experiențele au fost realizate pe 16 iepuri de soiul Chinchila cu greutatea de 2...2,5 kg. Leziunile inflamatoare-purulente ale corneei ochiului au fost provocate prin introducerea unei suspensii de cultură de 24 ore de *Staphylococcus aureus* tulpina 209 P. În a 2...4 zi la 13 iepuri pe corneea s-au format ulcere cu dimensiunile de 3x6 mm cu secreții purulente pe fundul acestora. De asemenea s-au înregistrat fenomene inflamatorii: conjunctivită, blefarospasm etc.

- 10 Iepurii luați în studiu au fost repartizați în trei grupe. Animalele din prima grupă au fost tratate cu C2. Animalele din grupa a doua au fost tratate cu colir, conform UA64800 [7] și RU 2164135 [11] (CCP – colir conform analogului proxim). Animalelor din grupa a treia li s-a picurat în ochii afectați soluție izotonică de clorură de sodiu. Preparatele au fost picurate zilnic de trei ori pe toată perioada cercetării.

- 15 Toate animalele au fost monitorizate zilnic, controlându-se dinamica modificărilor în corneele animalelor din grupele de studiu și ale animalelor din grupa de control prin metoda descrisă anterior. În plus, s-a efectuat cultivarea lavajelor de pe corneele animalelor pe bulion de carne-peptonă pentru identificarea prezenței *S. aureus* 209 P. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 5.

20

Tabelul 5

Rezultatele tratamentului leziunilor inflamatoare-purulente ale corneei ochiului la iepuri (%) în funcție de ziua monitorizării

Semnele de efect terapeutic	Nr. grupe de animal e	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Absența secrețiilor purulente din ochi	1 2 3	50 (10) 12 (9) 0 (6)	90 (10) 12 (9) 0 (6)	100 (10) 55 (9) 0 (6)	idem 88 (9) 0 (6)	idem 100 (9) 0 (6)	idem idem 16 (6)	idem idem 50 (6)	idem idem 66 (6)	idem idem 66 (6)	idem idem 83 (6)	idem idem 83 (6)	idem idem 100(6)
Absența <i>S. aureus</i> în secrețiile purulente din ochi	1 2 3	0 (10) 0 (9) 0 (6)	90 (10) 44 (9) 0 (6)	100 (10) 66 (9) 0 (6)	idem 88 (9) 0 (6)	idem 100 (9) 0 (6)	idem idem 16 (6)	idem idem 50 (6)	idem idem 66 (6)	idem idem 66 (6)	idem idem 83 (6)	idem idem 83 (6)	idem idem 100(6)
Resorbția infiltratului purulent	1 2 3	0 (10) 0 (9) 0 (6)	40 (10) 0 (9) 0 (6)	70 (10) 11 (9) 0 (6)	100 (10) 44 (9) 0 (6)	idem 55 (9) 0 (6)	idem 66 (9) 0 (6)	idem 88 (9) 16 (6)	idem 100 (9) 16 (6)	idem idem 33 (6)	idem idem 33 (6)	idem idem 66 (6)	idem idem 66 (6)
Epitelizare	1 2 3	20 (10) 0 (9) 0 (6)	30 (10) 0 (9) 0 (6)	30 (10) 0 (9) 0 (6)	50 (10) 11 (9) 0 (6)	80 (10) 11 (9) 0 (6)	80 (10) 22 (9) 0 (6)	80 (10) 22 (9) 0 (6)	100 (10) 33 (9) 0 (6)	idem 33 (9) 16 (6) 33 (6)	idem 100(9) (9) 33 (6)	idem idem 33 (6)	idem idem 50 (6)

Notă: grupa 1 - animale tratate cu C2;
 grupa 2 - animale tratate cu CCP;
 grupa 3 - animale de control.
 (**) – În paranteze numărul de ochi examinați.

5

Rezultatele înregistrate atestă că secrețiile purulente și depistarea *S. aureus* au fost sistate complet în ziua a 4 la toate animalele tratate cu C2 și în a 6 zi – la cele tratate cu CCP. Totodată, la animalele netratate secrețiile purulente s-au constatat pe întreaga perioadă de cercetare.

10 Resorbția infiltratului purulent a început mai repede și s-a terminat la toate animalele tratate cu C2, în ziua a 3, iar cu CCP – în ziua a 5 de la inițierea tratamentului. La animalele tratate cu C2 și CCP timpul începutului și finalizării resorbției infiltratului purulent a constituit 4 și 10 zile, respectiv, din momentul inițierii tratamentului. Epitelizarea corneei ochiului s-a produs la toate animalele spre ziua a 10 și a 16 din momentul inițierii tratamentului cu C2 și CCP, respectiv.

15 Astfel, din datele prezentate anterior se poate conchide că C2 este un remediu cu eficiență înaltă în tratamentul leziunilor inflamatoare-purulente ale corneei ochiului. Totodată, efectul terapeutic al C2 depășește efectul CCP (colir conform prototipului), furnizat de industria farmaceutică (marca comercială «Okomistin»).

Exemplul 9

20 S-a studiat efectul antiinflamator al preparatului, conform invenției, folosindu-se o compoziție potrivită de unguent combinat pentru tratamentul extern al dermatozelor alergice cu conținut de C3 + 0,025% de betametazon. Compoziția similară cu analogul proxim nu este omogenă și nu poate fi utilizată în calitate de preparat medicamentos.

25 De aceea efectul antiinflamator a fost studiat pe un model de edem cu aerosil la șobolani. Totodată, acesta a fost comparat cu efectul unguentului pe larg utilizat în acest scop «Lorinden C» și cu efectul variantei de control (fără tratament). S-a constatat că expresivitatea edemului la șobolanii tratați cu C3 este de 2,67 ori mai redusă, decât la animalele din grupa de control, și de 1,14 ori mai redusă, decât la animalele tratate cu preparatul de comparație. Rezultatele cercetării sunt prezentate în Tabelul 6.

Tabelul 6

30

Proprietățile antiinflamatoare ale unguentelor

Unguentul	Numărul de șobolani	Creșterea masei labei șobolanilor, g	Efectul inhibitor, %
Unguent pe bază de preparat, conform prezentei invenții	12	0,124±0,03	62,4
Unguentul «Lorinden C»	12	0,141±0,01	57,0
Control (netratați)	12	0,331±0,02	–

Cum se relevă din datele prezentate în Tabelul 6, unguentul pe bază de preparat, conform prezentei invenții, manifestă un efect antiinflamator marcant. Acest unguent reduce edemul cu aerosil în medie cu 62,4%, iar după eficiență depășește nesemnificativ analogul - unguentul "Lorinden C".

35

Exemplul 10

S-au studiat proprietățile antiseptice ale masei de supozitor.

Activitatea antimicrobiană a C11 s-a studiat în comparație cu activitatea ingredientelor în experiențele *in vitro* prin metoda de difuzie în medii de cultură solide.

În cadrul cercetărilor experimentale în calitate de microorganisme de testare au fost selectați:

40

- coci gram-pozitivi (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538)
- blastomicete (*Candida albicans* ATCC 885-653)

Pentru studierea efectului antimicrobian în calitate de cultură-test s-a utilizat tulpina etalon de *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, furnizată de Institutul de Microbiologie și Virusologie D. K. Zabolotnii (Ucraina).

45

Pentru studierea efectului antifungic în calitate de cultură-test s-a utilizat tulpina etalon de *Candida albicans* ATCC 885-653, furnizată de același Institut.

Până la începerea testărilor s-a verificat puritatea fiecărei culturi și proprietățile ei după semnele morfologice și culturale.

50

Pentru determinarea activității antimicrobiene prin metoda de difuzie în geloză, mediile de cultură au fost topite, răcite până la temperatura de 45°C și contaminate cu suspensii de cultură-test.

Sarcina microbiană constituia circa 1×10^7 UFC (unități formatoare de colonii)/mL.

Cate 20 mL de mediu contaminat cu microorganisme s-a turnat în cutii Petri și s-a lăsat până la solidificarea mediului. În stratul de geloză nutritivă s-au efectuat godeuri cu un diametru de 8 mm.

Preparatul C11, care urma a fi studiat, a fost topit la temperatura de 60°C, apoi a fost introdus câte 0,1 ml în godeurile preparate anterior.

- 5 Pentru comparare s-au preparat supozitoare cu 0,07% de compoziție, conform UA 30143 (EA 005132) [16, 22] sau 0,07% OA, sau 0,07% AA.

Pentru comparație s-au studiat soluțiile apoase de miramistină [22] în concentrații corespunzătoare preparatelor testate.

Culturile au fost incubate în termostate pentru 24 ore la temperatura de 35°C.

- 10 După finalizarea incubăției s-a măsurat diametrul zonei în care lipsea creșterea microorganismelor în jurul godeului cu preparat cu o precizie de până la 0,1 mm. Fiecare experiență a fost repetată de 3 ori.

Rezultatele activității antimicrobiene a preparatelor studiate, determinate *in vitro* prin metoda de difuzie, sunt prezentate în Tabelul 7.

15

Tabelul 7

Denumirea preparatului	Supozitoare		Substanță (Miramistină)	
	Diametrul zonelor cu intarzierea creșterii, mm		Diametrul zonelor cu intarzierea creșterii, mm	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
Miramistină, apoasă 0,07%	-	-	9,6	9,0
Supozitoare EA005132 [22]	5,6	6,1		
AA	4,3	5,2		
C11	14,3	13,2		
OA	1,2	2,1		

- 20 Din Tabelul 7 de asemenea este evident efectul sinergic al preparatului medicamentos, conform prezentei invenții.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. US 2459062 A 1949.01.11
2. SU 1796185 A1 1993.02.23
3. EP 1634590 A1 2006.03.15
4. WO 93/00892 A1 1993.01.21
5. RU 2157214 C2 2000.10.10
6. UA 67795 C2 2001.09.17
7. UA 64800 C2 2002.04.15
8. RU 2161961 C1 2001.01.20
9. RU 2188005 C2 2002.08.27
10. RU 2184534 C2 2001.07.10
11. RU 2164135 C1 2001.03.20
12. RU 2177314 C2 2001.12.27
13. RU 2185157 C2 2002.07.20
14. RU 2185156 C2 2002.07.20
15. RU 2173142 C1 2001.09.10
16. UA 30143 C2 2001.11.15
17. WO 2007/136558 A2 2007.11.29
18. US 2004/0058924 A1 2004.03.25
19. US 2004/0033208 A1 2004.02.19
20. WO 95/08266 A1 1995.03.20
21. US 4093711 A 1978.06.06
22. EA 005132 B1 2004.12.30

(57) Revendicări:

1. Preparat medicamentos ce include clorură de benzildimetil(3-[miristoilamino]-propil)-amoniu în formă de monohidrat sau nehidrată, *caracterizat prin aceea că* adițional mai conține oxid de dimetil(3-[miristoilamino]-propil)-amoniu și/sau dimetil(3-[miristoilamino]-propil)-amină într-un diluant farmaceutic admisibil.

2. Preparat medicamentos, conform revendicării 1, *caracterizat prin aceea că* componentele acestuia se conțin în raportul următor (% mas.):

- | | |
|--|---------------|
| - clorură de benzildimetil(3-[miristoilamino]-propil)-amoniu în formă de monohidrat sau în formă nehidrată | 0,008...5,0 |
| - oxid de dimetil(3-[miristoilamino]-propil)-amoniu și/sau dimetil(3-[miristoilamino]-propil)-amină | 0,00005...1,0 |
| - un diluant farmaceutic admisibil, până la | 100. |

3. Preparat medicamentos, conform revendicărilor 1 și 2, *caracterizat prin aceea că* componentele acestuia se conțin în raportul următor (% mas.):

- | | |
|--|----------------|
| - clorură de benzildimetil(3-[miristoilamino]-propil)-amoniu în formă de monohidrat sau în formă nehidrată | 0,008...2,0 |
| - oxid de dimetil(3-[miristoilamino]-propil)-amoniu și/sau dimetil(3-[miristoilamino]-propil)-amină | 0,00005...0,01 |
| - un diluant farmaceutic admisibil, până la | 100. |

4. Preparat medicamentos, conform revendicărilor 1-3, *caracterizat prin aceea că* adițional mai conține un anestezic local din rândul hidroclorurilor: lidocaină, bupivacaină, piromecaină sau trimecaină în cantitate de (% mas.) 0,1...5,0.

5. Preparat medicamentos, conform revendicărilor 1-3, *caracterizat prin aceea că* adițional mai conține clorură de sodiu în cantitate de (% mas.) 0,6...1,0.

6. Preparat medicamentos, conform revendicărilor 1-3, *caracterizat prin aceea că* adițional mai conține preparate antiedemice, cum ar fi: xilometazolina, oximetazolina, nafazolina, fenilefrina, fenilpropanolamina sau pseudoefedrina în cantitate de (% mas.) 0,01...2,0.

7. Preparat medicamentos, conform revendicărilor 1-3, *caracterizat prin aceea că* adițional mai conține corticosteroizi, cum ar fi: triamcinolon, betametazon, acetonat de fluocinolon, hidrocortizon, halometazon sau dexametazon în cantitate de (% mas.) 0,1... 3,0.

8. Preparat medicamentos, conform revendicărilor 1-3, *caracterizat prin aceea că* adițional mai conține antiseptice și/sau preparate antivirolice, cum ar fi: metronidazol, clotrimazol, ketonazol, aciclovir sau rimantadin în cantitate de (% mas.) 0,01...5,0.

9. Preparat medicamentos, conform revendicărilor 1-8, *caracterizat prin aceea că* în calitate de diluant farmaceutic conține alcool și/sau apă.

10. Preparat medicamentos, conform revendicărilor 1-8, *caracterizat prin aceea că* în calitate de diluant farmaceutic conține oricare bază de origine vegetală, animală sau sintetică în formă lichidă, în formă de gel, unguent, detergent sau în formă solidă.

11. Aplicare a preparatului medicamentos, definit în revendicările 1-10, pentru tratamentul și profilaxia bolilor infecțioase și afecțiunilor inflamatoare-purulente de diverse etiologii și localizări.

12. Aplicare conform revendicării 11, pentru afecțiunile ochilor, urechii, cavității bucale, laringelui și nasofaringelui.

13. Aplicare conform revendicării 11, pentru afecțiunile tractului gastro-intestinal și ale sistemului urogenital.

14. Aplicare conform revendicării 11, pentru afecțiunile din perioada postoperatorie în intervenții chirurgicale intracavitare.

15. Aplicare conform revendicării 11, pentru afecțiunile provocate de combustia pielii și a mucoaselor.

16. Aplicare a preparatului medicamentos definit în revendicările 1-10, pentru tratamentul și profilaxia afecțiunilor virotice provocate de coronavirusi.

Șef Direcție Brevete:

GUȘAN Ala

Șef Secție Examinare:

LEVIȚCHI Svetlana

Examinator:

JOVMIR Tudor

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: a 2012 0079 (32) Data de prioritate recunoscută: 2010.02.19
 (22) Data depozit: 2011.02.15 Raport de documentare internațională: **da**
 (71) Solicitant: **MEGAINPHARM GMBH, AT**
 (54) **Titlul: Preparat medicamentos ce include clorură de benzildimetil(3-[miristoilamino]-propil)-amoniu și aplicarea acestuia pentru tratamentul și profilaxia bolilor infecțioase și a afecțiunilor inflamatoare purulente de diverse etiologii și localizări**

II. Clasificarea obiectului invenției:

(51) **Int.Cl:** **A61K 31/131** (2006.01) **A61P 31/00** (2006.01)
A61K 31/14 (2006.01) **C07C 233/36** (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01) **C07C 211/62** (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)

MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta):

benzildimetil ; miristoilamino ;

"Worldwide" (Espacenet): (myrastimin* OR myristoylamino*) AND oxide ;
 Inventor : «Rudko Adolina» ;

IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

V. Documente considerate a fi relevante

Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A, D, C	EA 005132 B1 2004.12.30	
X, P	DE 102008039234 A1 2010-02-25	1-16

*** categoriile speciale ale documentelor citate:**

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
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fu considerată nouă sau implicând activitate inventivă când	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată

documentul este luat în considerație de unul singur	
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri
Data finalizării documentării 2015.11.09	
Examinator JOVMIR Tudor	