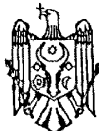




MD 1194 G2

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) 1194<sup>(13)</sup> G2  
(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: A 61 K 31/03, 31/41;  
C 07 C 25/08,  
C 07 D 249/08, 405/06

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. depozit: 97-0275	(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 30.04.1999, BOPI nr. 4/99
(22) Data depozit: 27.10.1997	
(71) Solicitanți: Institutul Național de Farmacie, MD; Institutul de Chimie al Academiei de Științe a Republicii Moldova, MD	
(72) Inventatori: Valica Vladimir, MD; Ivanova Raisa, MD; Popa Angela, MD; Krimer Miron, MD; Stangaci Eugenia, MD	
(73) Titular: Institutul Național de Farmacie, MD; Institutul de Chimie al Academiei de Științe a Republicii Moldova, MD	

(54) Principiu activ al remediilor cu acțiune antimicrobică

(57) Rezumat:

1  
Invenția se referă la medicină, în special la chimia farmaceutică și poate fi utilizată pentru tratamentul candidomicozelor.

Esența invenției constă în utilizarea propiconazolului - 4 propil-2-(1H-1,2,4-triazolil-1-il-metil)-2-(2,4-diclorfenil)-1,3-dioxolan sau azotatului său în

2  
calitate de principiu activ al remediilor pentru tratamentul candidomicozelor.

Rezultatul constă în lărgirea arsenalului de remedii antimicotice.

Revendicări: 1

5

10

MD 1194 G2

## MD 1194 G2

3

### Descriere:

Invenția se referă la medicină, în special la chimia farmaceutică și poate fi utilizată pentru tratamentul candidomicozelor.

5 Este cunoscut *cis*-1-acetil-4-[4-[[2-(2,4-diclorfenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]piperazin sub numele de ketoconazol, care stă la baza obținerii remediilor antimicotice, așa ca Ketoconazol, Nizoral, Oronazol și Fungoral [1].

Dezavantajul principal al ketoconazolului este activitatea fungică scăzută. La o concentrație a substanței mai mică de 200...400 μg/ml se observă numai efectul reținerii creșterii populației de *Candida spp.* Vitalitatea acestor microorganisme în urma acțiunii concentrațiilor indicate se păstrează și se restabilește ușor în condiții favorabile. Folosirea concentrațiilor mai înalte ale substanței este nedorită, deoarece ketoconazolul dă reacții hormonale, care în final micșorează indicele terapeutic al preparatelor medicamentoase ce conțin această substanță.

Problema pe care o rezolvă invenția constă în lărgirea arsenalului de remedii antimicotice.

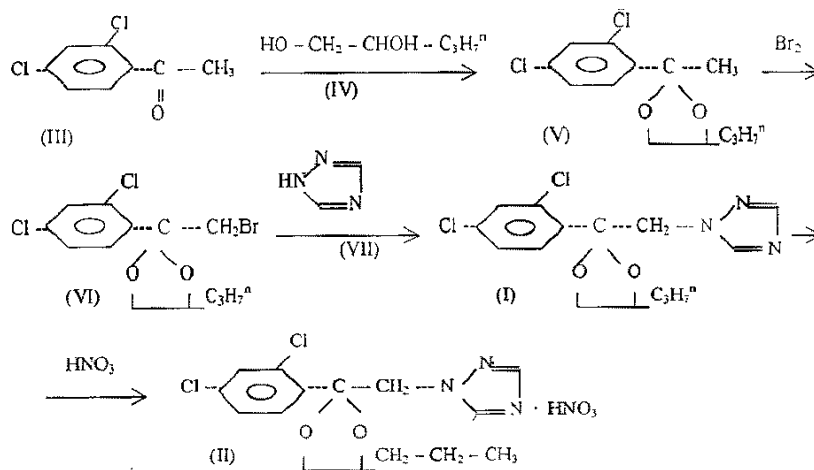
15 Esența invenției constă în utilizarea propiconazolului - 4-propil-2-(1H-1,2,4-triazolil-1-il-metil)-2-(2,4-diclorfenil)-1,3-dioxolan sau azotatului său în calitate de principiu activ al remediilor pentru tratamentul candidomicozelor.

Propiconazolul se folosește în practica agroindustrială ca substanță activă a preparatului Tilt-fungicid sistematic în lupta cu bolile culturilor cerealiere și viței de vie [2].

20 Propiconazolul este o substanță amorfă de culoare albă sau ușor gălbuie, cu p.t. 35...37°C, se dizolvă bine în solvenți organici.

Azotatul de propiconazol este o substanță cristalină de culoare albă sau ușor gălbuie, p.t. 133...135°C, se dizolvă bine în apă și în solvenți organici.

Schema reacțiilor chimice de obținere a propiconazolului și a azotatului său poate fi prezentată astfel:



25

În urma interacțiunii 2,4-dicloratofenonei (III) cu pentadiol-1,2 (IV) se formează compusul 2-metil-4-propil-2-(2,4-diclorfenil)-1,3-dioxolan (V), care se tratează cu brom până la obținerea bromdioxolanului (VI). Reacția de condensare a bromdioxolanului (VI) cu 1H-1,2,4-triazol (VII) duce la formarea propiconazolului (I).

30 Azotatul de propiconazol (II) se obține prin interacțiunea propiconazolului cu acid azotic concentrat luat în exces.

35 Determinarea activității antimicotice a propiconazolului și azotatului său a fost efectuată prin 2 metode:

- diluarea în serii pe mediu nutritiv lichid - must de malț;

- determinarea cantitativă pe mediu nutritiv gelozat - must de malț agar, ca rezultat a fost stabilit că propiconazolul și azotatul său posedă o acțiune fungică mai înaltă, un indice terapeutic mai ridicat.

## MD 1194 G2

4

S-a constatat că substanța propiconazol și azotatul său sunt puțin toxice. LD<sub>50</sub> variază în limitele 1440...1580 mg/kg. În utilizarea locală a substanței concentrația toxică a fost mai mare de 4000 mg/kg.

Rezultatul invenției constă în lărgirea arsenalului de remedii antimicotice.

5

Exemplu de realizare a invenției

În cercetări au fost folosite 9 tulpini din muzeu și 13 tulpini de pseudolevuri *Candida spp.*, proaspăt eliminate în clinică. Tulpinile clinice au fost izolate din tractul urogenital al pacienților cu candidomicoze cronice. Sarcina microbiană a constituit  $1,0...1,3 \times 10^6$  celule în 1 ml de mediu al culturii după o incubare de 48 ore. Gama concentrațiilor investigate ale substanțelor antimicotice constituie de la 6,6 până la 850 μg/ml. Activitatea antimicotică a fost apreciată după concentrația minimă fungicidă și fungistatică a substanțelor.

10

Analiza datelor obținute a arătat că pentru obținerea efectului fungistatic egal cu efectul ketoconazolului este suficient să se micșoreze concentrația propiconazolului de 2 ori - 125,0 μg/ml și de 4 ori a azotatului de propiconazol - 52,7 μg/ml. În ce privește efectul fungicid, ketoconazolul în cercetările efectuate a inactivat 90% de pseudolevuri cu concentrația de 312,5 μg/ml. Concentrațiile minime fungicide ale propiconazolului și azotatului său au fost respectiv de 2,5 și 5,9 ori mai mici decât la soluția analoagă.

15

S-a constatat că 50...60% în populația microbiană se distrug sub acțiunea azotatului de propiconazol cu concentrația de 15...40 μg/ml, a propiconazolului cu concentrația de 85...100 μg/ml și a ketoconazolului cu concentrația de 175...200 μg/ml. De menționat că în limitele concentrațiilor cercetate n-a fost înregistrată inhibarea completă (100%) a celulelor microbiene sub acțiunea ketoconazolului, spre deosebire de propiconazol și azotatul său, care în concentrație de 300 μg/ml și 160 μg/ml au demonstrat respectiv efect fungicid. Indicele terapeutic al propiconazolului este egal cu 24,27, iar al azotatului său cu 97,24.

25

Comparând indicii terapeutici ai substanțelor menționate cu indicele ketoconazolului, s-a constatat că ei sunt respectiv de 7,6 și 30,4 ori mai înalți.

30

### (57) Revendicare:

Utilizarea 4 propil-2-(1H-1,2,4-triazolil-1-il-metil)-2-(2,4 diclorfenil)-1,3-dioxolan sau a azotatului său în calitate de principiu activ al remediilor cu acțiune antimicotică pentru tratamentul candidomicozelor.

35

### (56) Referințe bibliografice:

1. Fong Ignarius W., Bannatyne R.M., Wong P. Lack of in vitro resistance of *Candida albicans* to ketoconazole, itraconazole and clotrimazole in women treated for recurrent vaginal candidiasis, 1993, vol. 69, p. 44-46
2. Ёлєуїчєйї І.І., Їїїїччєйї Ё.Ѕ., Ѕїєїї Ѕ.Ѓ. Ѓїїїччєїї ч đїїїї đїđđ đїđđ đїđđ đїđđ, Ёїїїїї, Ѓččč, 1995, ř. 275

Șef secție:

CRECETOV Veaceslav

Examinator:

ЃАРОС Svetlana

Redactor:

CANȚER Svetlana