



MD 1471 F1 2000.05.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 1471 (13) F1
(51) Int.Cl: A61K 31/05 (2006.01)
A61K 31/12 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

Table with 2 columns and 2 rows containing patent details: Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării; (21) Nr. depozit: a 2000 0026; (22) Data depozit: 2000.01.14; (43) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului pe răspunderea solicitantului: 2000.05.31, BOPI nr. 5/2000; (71) Solicitant: Întreprinderea mixtă moldo-franco-română "EUROFARM" SRL, MD; (72) Inventatori: Rusu Vasile, MD; Timco Grigore, MD; Casian Igor, MD; Casian Ana, MD; Cheptanaru Zinaida, MD; Valica Vladimir, MD; Gavriluța Vadim, MD; Ghicavăi Victor, MD; Prisacari Viorel, MD; (73) Titular: Întreprinderea mixtă moldo-franco-română "EUROFARM" SRL, MD

(54) Remediu medicamentos antibacterian și antimicotic
(57) Rezumat:

1 Invenția se referă la farmaceutică, în particular, la remedii stabile cu acțiune bactericidă și fungicidă la aplicare externă.
Esența invenției constă în aceea că soluția alcoolică de juglon (5-hidroxi-1,4-naftochinonă) suplimentar conține hidroxiacizi organici polibazici acceptabili farmaceutic, de exemplu, acid citric, malic sau tartric la următorul raport de componente, % mas.:
juglon 0,18...0,22
hidroxiacid organic polibazic 0,20...1,50

5 alcool etilic 2 restul.
Prezența în soluția alcoolică a hidroxiacidului polibazic în cantitățile indicate asigură o stabilitate sporită la păstrare (1,5...2,0 ani) cu menținerea activității farmacologice a formei gata de preparat, indiferent de apa utilizată pentru diluție, datorită capacității tipului dat de acizi de a complexa puternic cu ionii metalelor alcalino-terose prezenți în apa nedistilată.
Revendicări: 2
15

MD 1471 F1 2000.05.31

MD 1471 F1 2000.05.31

3

Descriere:

Invenția se referă la farmaceutică, în particular, la remedii stabile cu acțiune bactericidă și fungicidă la aplicare externă.

5 Sunt cunoscute remedii medicamentoase antiseptice sub formă de soluții hidroalcoolice, suspensii, unguente pe bază de juglon (5-oxi-1,4 -naftochinonă) [1]. În particular, sunt cunoscute soluții hidroalcoolice de juglon (1:5000 și 1:10000) care conțin cca 5% de alcool etilic [2]. Dezavantajul acestor soluții constă în termenul de păstrare foarte limitat (maxim 5 zile), ceea ce permite numai pregătirea extemporală a soluției. După cum au indicat cercetările efectuate, soluțiile de juglon în alcool etilic rectificat sunt stabile la temperatura camerei până la o lună, ceea ce este de

10 asemenea insuficient pentru formele medicamentoase preparate industrial.

Problema soluționată de invenție constă în elaborarea unui remediu medicamentos antibacterian și antimicotoc pe bază de juglon, posedând o stabilitate înaltă la păstrare, bun pentru producere în condiții industriale cu păstrarea activității farmacologice.

15 Autorii invenției date au găsit că acizii organici acceptabili farmaceutic și de un anumit tip măresc considerabil stabilitatea soluțiilor alcoolice de juglon, totodată nedeteriorând proprietățile farmacologice ale juglonului.

Esența invenției constă în aceea că soluția alcoolică de juglon suplimentar conține oxiacizi organici polibazici acceptabili farmaceutic, de exemplu, acid citric, malic sau tartric la următorul raport de componente, % mas.:

20 juglon 0,18...0,22
oxiacid organic polibazic 0,20...1,50
alcool etilic restul.

Prin termenul de oxiacid organic polibazic (în continuare: oxiacid polibazic) se subînțelege un oxiacid organic molecula căruia conține una sau mai multe grupări hidroxi și două sau mai multe grupări carboxilice, adică cu bazicitatea doi sau mai mare, iar prin farmaceutic acceptabil se subînțelege acid nontoxic pentru organismul uman, aplicat în concentrații uzuale pentru compozițiile farmaceutice.

25 Prezența în soluția alcoolică a oxiacidului polibazic în cantitățile indicate asigură o stabilitate sporită la păstrare (1,5...2,0 ani) cu menținerea activității farmacologice a formei gata de preparat, indiferent de apa utilizată pentru diluție.

Oxiacizii polibazici, reducând pH-ul preparatului, reduc și gradul de disociere a juglonului, fapt ce contribuie la sporirea stabilității. În plus, tipul dat de acizi leagă (complexează) ionii de metale alcaline-terozase care condiționează duritatea apei, în plus acizii dați pot lega și alți ioni de metale, catalizatori potențiali ai oxidării juglonului, formând complecși inactivi. Aceasta face posibilă

35 diluarea cu apă de robinet a soluțiilor alcoolice de juglon pentru prepararea soluțiilor hidroalcoolice.

Rezultatul invenției constă în sporirea stabilității soluției de juglon.

Exemplu de realizare a invenției

40 Remediul propus se prepară în modul următor: se dizolvă la agitare 1,00 g de oxiacid polibazic în 100,0 mL alcool etilic rectificat, apoi se introduce juglonul (0,20 g) și se continuă agitarea până la dizolvarea completă a fazei solide. Soluția obținută se filtrează printr-un filtru de hârtie sau de sticlă aplicând o rarefiere joasă (40...50 kPa). Remediul se păstrează într-un vas de sticlă etanș, la rece, în loc ferit de lumină. Remediul este stabil pe o perioadă de 1,5...2,0 ani. Înainte de întrebuințare 10,0 mL de remediu se diluează până la 200,0 mL cu apă potabilă - se obține o soluție hidroalcoolică cu

45 conținutul de juglon de aproximativ 0,01% mas., respectiv oxiacid polibazic 0,05% și alcool etilic 5,0%.

Selectarea clasei de acid s-a făcut reieșind din datele experimentale prezentate în tabelul 1, referitor la influența naturii diferiților acizi farmaceutic acceptabili asupra stabilității soluțiilor alcoolice de 0,20% juglon, date obținute prin metoda "îmbătrânirii accelerate" la temperatura de

50 60°C.

Tabelul 1

Acidul testat	Stabilitatea la 20°C, ani
Orto-fosforic	1,24
Lactic	1,17
Tartric	2,34
Malic	2,44
Acetic	0,40
Citric	2,13

MD 1471 F1 2000.05.31

4

Astfel, acizii anorganici (o-fosforic), acizii organici monobazici (acetic) sau oxiacizii monobazici (lactic) nu pot asigura stabilitatea necesară. Însă oxiacizii organici polibazici (tartric, malic, citric) posedă activitate stabilizantă maximă, aproximativ egală, asupra soluțiilor alcoolice de juglon.

5 Concentrația de juglon în remediul propus (0,18..0,22%) este determinată de cerințele farmacologice față de concentrația lui în soluția diluată (0,01%). Pentru determinarea intervalului admisibil al concentrațiilor de oxiacizi s-au efectuat cercetările respective. S-a determinat experimental că la păstrare stabilitatea soluțiilor se modifică nesemnificativ într-un interval larg al concentrațiilor de oxiacid (de la 0,05 la 2,00%). La un conținut de oxiacizi sub 0,20% concentrația formei active la diluție cu apă potabilă se micșorează, deoarece juglonul formează compuși complecși cu ionii de metale alcalino-terozee dizolvați în apa potabilă. Oxiacizii polibazici elimină această posibilitate atât prin reducerea pH-ului și disocierii juglonului, cât și prin legarea (complexarea) directă a ionilor alcalino-terozii. Posibil că acizii dați asigură sporirea stabilității și datorită legării diferiților ioni de metale, catalizatori potențiali de oxidare a juglonului, formând complecși inactivi catalitic. Conținutul de oxiacizi peste 1,5% duce la înrăutățirea proprietăților organoleptice ale soluțiilor diluate. Datele privitor la influența conținutului de oxiacizi asupra formei active de juglon în soluția diluată și asupra proprietăților organoleptice sunt date în tabelul 2, luând ca exemplu acidul citric:

Tabelul 2

Concentrația de acid citric în remediul, %	Concentrația de juglon activ în soluție, mg/L	Modificarea proprietăților organoleptice
0	76,3	fără schimbare
0,01	81,4	fără schimbare
0,02	81,5	fără schimbare
0,05	87,1	fără schimbare
0,1	92,6	fără schimbare
0,2	97,0	fără schimbare
0,4	99,7	fără schimbare
1,0	99,9	fără schimbare
1,5	99,9	fără schimbare
2,0	99,9	în răutățire

20

Notă: după diluția remediului cu apă distilată concentrația juglonului este egală cu 100 mg/L.

25 Tabelul 3 conține datele privitor la rezultatele cercetării stabilității prin metoda “îmbătrânirii accelerate” pentru trei serii experimentale de remediul propus, conținând în calitate de stabilizator 1,0% acid citric, iar tabelul 4 - datele despre influența concentrației alcoolului etilic asupra stabilității remediului.

Tabelul 3

Seria 010998					
Temperatura de păstrare 50°C			Temperatura de păstrare 60°C		
Termenul experimental de păstrare, zile	Termenul echivalent de păstrare la 20°C, luni	Conținutul de juglon, %	Termenul experimental de păstrare, zile	Termenul echivalent de păstrare la 20°C, luni	Conținutul de juglon, %
0	0	0,200	0	0	0,200
24	6	0,201	12	6	0,197
64	12	0,192	24	12	0,192
69	18	0,195	35	18	0,184
91	24	0,180			

30

Termenul de păstrare la 20°C determinat:
după metoda van't Hoff 2,08 ani
după metoda Arrhenius 4,19 ani

Continuare

Seria 020998					
Temperatura de păstrare 50°C			Temperatura de păstrare 60°C		
Termenul experimental de	Termenul echivalent de	Conținutul de juglon,	Termenul experimental de	Termenul echivalent de	Conținutul de juglon,

MD 1471 F1 2000.05.31

5

păstrare, zile	păstrare la 20°C, luni	%	păstrare, zile	păstrare la 20°C, luni	%
0	0	0,197	0	0	0,197
24	6	0,200	12	6	0,194
64	12	0,191	24	12	0,193
69	18	0,188	35	18	0,181
91	24	0,184			
Termenul de păstrare la 20°C determinat: după metoda van't Hoff 2,66 ani după metoda Arrhenius 7,78 ani					
Seria 030998					
Temperatura de păstrare 50°C			Temperatura de păstrare 60°C		
Termenul experimental de păstrare, zile	Termenul echivalent de păstrare la 20°C, luni	Conținutul de juglon, %	Termenul experimental de păstrare, zile	Termenul echivalent de păstrare la 20°C, luni	Conținutul de juglon, %
0	0	0,201	0	0	0,201
24	6	0,200	12	6	0,198
64	12	0,194	24	12	0,202
69	18	0,187	35	18	0,180
91	24	0,179			
Termenul de păstrare la 20°C determinat: după metoda van't Hoff 1,76 ani după metoda Arrhenius 2,28 ani					

Tabelul 4

Influența concentrației alcoolului etilic asupra stabilității la păstrarea
remediului propus, conținând în calitate de stabilizator 1% acid citric

5

Concentrația alcoolului etilic	Stabilitatea la 20°C, ani
90%	1,64
96,2% (rectificat)	2,13
alcool absolut	4,38

Datele prezentate în tabelul 3 indică univoc la rolul acidului citric ca stabilizator pentru soluția alcoolică de juglon.

10 Din tabelul 4 reiese că utilizarea alcoolului cu tăria sub 96% nu este rezonabilă, deoarece duce la scăderea stabilității produsului finit. Utilizarea însă a alcoolului absolut permite de a spori considerabil stabilitatea, dar ridică prețul de cost al produsului.

15 Efectuarea testărilor activității antibacteriene și antimicotice, rezultatele cărora sunt expuse în tabelul 5 și corespunzător 6, au arătat că introducerea în soluția alcoolică a stabilizatorului, în particular a acidului citric contribuie la potențierea activității antibacteriene și antimicotice a juglonului. Așadar, remediul propus, în afară de o stabilitate mai înaltă la păstrare, posedă și o activitate farmacologică mai puternică comparativ cu cea mai apropiată soluție.

Tabelul 5

Activitatea antibacteriană a remediului propus și a componentelor sale constituente

Preparatul	Activitatea antimicrobiană față de tulpinile etalon							
	<i>S. aureus</i>		<i>S. faecalis</i>		<i>P. aeruginosae</i>		<i>E. coli</i>	
	CMBS	CMBC	CMBS	CMBC	CMBS	CMBC	CMBS	CMBC
Remediul propus, conținând 1,0% acid citric	1:80	1:80	1:80	1:80	1:80	1:80	1:80	1:80
Continuare								
Soluție alcoolică de 1,0% acid citric	1:20	1:10	1:40	1:10	1:40	1:20	1:20	1:10
Soluție alcoolică de 0,2% juglon	1:20	1:20	1:20	–	1:20	–	1:20	–

20

MD 1471 F1 2000.05.31

6

Alcool rectificat	etic	1:10	–	1:10	–	1:10	–	1:10	–
----------------------	------	------	---	------	---	------	---	------	---

Notă: în tabel sunt indicate diluțiile preparatelor inițiale, care corespund concentrației minime bacteriostatice (CMBS) și concentrației minime bactericide (CMBC); defisul semnifică lipsa activității antibacteriene la diluția minimă admisibilă (1:20 pentru soluția de juglon și 1:10 pentru alcool etilic).

5

10

Tabelul 6

Activitatea antimicrobică a soluțiilor apoase de juglon

Concentrația, μg/mL	Activitatea antimicrobică față de tulpinile etalon									
	<i>Candida albicans</i>		<i>Aspergillus niger</i>		<i>Aspergillus fumigatum</i>		<i>Penicillium</i>		<i>Acremonium</i>	
	AFS	AFC	AFS	AFC	AFS	AFC	AFS	AFC	AFS	AFC
200	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
25,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

15

Notă: AFS semnifică activitatea fungistatică, AFC activitatea fungică, "+" creșterea culturilor de tulpini, "-" lipsa creșterii culturilor de tulpini.

20

(57) Revendicări:

1. Remediu medicamentos antibacterian și antimicrobic, care include juglon (5-hidroxi-1,4-naftochinonă), alcool etilic, **caracterizat prin aceea că** suplimentar conține un hidroxiacid organic polibazic acceptabil farmaceutic în următorul raport de componente, % mas.:

25

juglon	0,18...0,22
hidroxiacid organic polibazic	0,20...1,50
alcool etilic	restul.

2. Remediu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** acidul menționat este selectat din grupul format din acizi citric, malic și tartric.

30

(56) Referințe bibliografice:

1. Инструкция по применению препарата "Юглон" для лечения кожного туберкулеза. Утверждена Фармакологическим Комитетом Ученого Совета Минздрава СССР 17 декабря 1955 года
2. Борзов М. В., Айзенберг Л. Н., Межевалова А. Г. Юглон и его применение в медицине и ветеринарии. Бюллетень научно

Departament Examinare:

CRECETOV Veaceslav

Examinator:

JOVMIR Tudor

Redactor:

CANȚER Svetlana