

(19) OFICIUL DE STAT
PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI
București

ROMÂNIA



(11) **RO 128362 B1**

(51) **Int.Cl.**
A61K 9/08 (2006.01),
A61P 31/02 (2006.01)

(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2011 00960**

(22) Data de depozit: **28/09/2011**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **29/06/2018** BOPI nr. **6/2018**

(41) Data publicării cererii:
30/05/2013 BOPI nr. **5/2013**

(73) Titular:
• **BIODEZ SRL, BD. POITIERS NR. 10, IAȘI,
IS, RO**

(72) Inventatori:
• **COMAN IOAN, STR. DACIA NR. 27,
PAVILION L, AP. 7, IAȘI, IS, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
**EP 0555116 A2; GB 1090421 (A);
GB 2326167 (A); RO a 2006 00527**

(54) **FORMULARE ANTISEPTICĂ DE UZ GENERAL**

Examinator: **biochimist CREȚU ADINA**



Orice persoană are dreptul să formuleze în scris și motivat,
la OSIM, o cerere de revocare a brevetului de invenție, în
termen de 6 luni de la publicarea mențiunii hotărârii de
acordare a acesteia

RO 128362 B1

RO 128362 B1

1 Invenția se referă la o formulare antiseptică de uz general, care poate fi utilizată în
2 profilaxia bolilor infecțioase sub formă de soluții, ce pot fi aplicate atât pe țesuturile vii, sănă-
3 toase sau lezate, cât și pe suprafețele și obiectele inerte, contaminate, din spațiile și incintele
4 cu risc epidemiologic ridicat (maternități, incubatoare pentru nou-născuți, spitale, cabinete
5 medicale, școli și grădinițe, săli de așteptare, locații de interes social, amenajate pentru revig-
6 orarea și menținerea condiției fizice a organismului, etc.).

7 Flora microbiană din spațiile în care se acordă asistență medicală (spitale, policlinici,
8 cabinete, maternități) sau de utilitate socială se caracterizează prin două însușiri esențiale,
9 și anume diversitatea biologică, respectiv rezistența multiplă de tip genetic sau episomal,
10 manifestată față de antibiotice și chimioterapice, în ultimul timp fenomenul interesând și
11 substanțele dezinfectante sau antiseptice. Consecințele epidemiologice ale unui astfel de
12 proces nu au întârziat să apară, ele manifestându-se sub forma infecțiilor intraspitalicești, tot
13 mai numeroase și cu evoluție mai gravă.

14 Incidența și exprimările clinice ale unor astfel de entități morbide sunt atât de mari și
15 complexe încât, în literatura de specialitate, ele sunt definite cu un termen specific ce le
16 caracterizează, anume: infecții nosocomiale (**Coman și col., 2001; Barhala și col., 2004**).

17 Exemplele care pot susține faptic aceste aserțiuni teoretice sunt numeroase, ele sunt
18 întâlnite în aproape toate unitățile spitalicești din lume. În țara noastră astfel de infecții noso-
19 comiale sunt destul de frecvente, cele mai recente și dramatice evoluând endemic în mater-
20 nități, unde au provocat îmbolnăvirea și decesul unui număr mare de nou născuți.

21 Programele strategice care vizează prevenția infecțiilor nosocomiale includ măsuri
22 severe de antisepsie în care placa turnantă este reprezentată tocmai de complexul antiseptic
23 dezinfectant (**Boyce și Pittet, 2002; Larson și col., 2001; Olmsted, 1996; Rutala, 1996;**
24 **Kam, 2008**).

25 Pe plan mondial, arsenalul substanțelor dezinfectante este destul de diversificat din
26 punct de vedere comercial, dar gama substanțelor active, care reprezintă în fapt elementul
27 definitoriu, este strict limitată, în special în Uniunea Europeană.

28 Astfel, din cererea de brevet **EP 0555116A2** se cunosc compoziții de uz extern pe
29 bază de antiseptice, și aplicațiile lor în mod special în igiena generală, mai specific sub formă
30 fie de microcapsule, fie de microsferule, în mod special în combinație cu un dispozitiv profi-
31 lactic confecționat din material elastomeric sau sub formă de spumă. Aceste compoziții pe
32 bază de antiseptice constau dintr-o pereche de antiseptice în care numitele antiseptice sunt
33 în concentrații reduse cu un factor de cel puțin 5 față de concentrația minimă eficientă a
34 fiecăruia din numitele antiseptice separat, perechi care sunt alese dintre: I – perechi de
35 amoniu cuaternar - digluconat de clorhexidină; II – perechi de antiseptic neionic-haxamidină;
36 III – perechi de amoniu cuaternar-antiseptic neionic; IV – perechi de antiseptic neionic-
37 digluconat de clorhexidină, care exercită o acțiune polivalentă asupra următoarelor
38 organisme: bacterii Gram-pozitive, bacterii Gram-negative, virusuri și fungi.

39 Din cererea de brevet **GB 1090421**, se cunoaște un bandaj chirurgical format dintr-un
40 material textil cu (a) un antibiotic de bază și/sau o substanță antibacteriană de bază, (b) un
41 acid gras cu 10 până la 20 atomi de carbon, (c) o grăsime acceptabilă farmaceutic, ceară
42 sau ulei de origine animală, vegetală, minerală sau sintetică (d) un fluid sau o grăsime sili-
43 conică și/sau polietilenglicol, și (e) un agent de emulsionare (de exemplu agent de emulsi-
44 onare neionic). Componentele (a)-(e) pot fi aduse sub forma unei emulsii apoase care se
45 aplică pe material; ori o emulsie apoasă din componentele (b)-(e) se poate aplica pe material
46 urmată de o soluție apoasă de component (a) sau vice versa. Compușii care pot fi prezenți
47 în emulsii includ neomicină, sulfat de neomicină, tetracilină, polimixină, sulfat de polimixină,
48 colistină, framicitină, bacitracină de zinc, dibromopropamidină, acetat de decualinium,

RO 128362 B1

clorură de benzalconiu, clorohexidină, acid oleic, acid stearic, acid palmitic, acid miristic, parafină lichidă, parafină moale, ulei de măsline, ulei arahide, ulei de migdale, ulei de ricin, ulei de in, miristat de izopropil, stearat de aluminiu, stearat de zinc, cortizon, și alcool sau acetat de hidrocortizon. Materialul textil poate fi bumbac, bumbac acoperit cu acetat de celuloză, mătase, viscoză.

Din cererea de brevet **GB 2326167** se cunoaște o compoziție de curățare fără clătire care cuprinde un agent tensioactiv, împreună cu un agent antibacterian și o fosfolipidă sintetică. Fosfolipidele sintetice preferate includ clorurile de diamoniu de acid gras amidopropil PG. Antibacterianul poate fi triclosanul, clorohexidina, triclorocarbanilida, xilenolul, PVP-I, compușii de amoniu cuaternar sau amestecuri ale acestora.

Din cererea de brevet de invenție **a 2006 00527** se cunoaște o apă de gură destinată igienei bucale, având în compoziție ca substanțe active 5...10% apă argiloasă, 0,1...0,2% digluconat de clorhexidină, alături de ingrediente cunoscute pentru apa de gură. În context, în ultimii ani, în țara noastră a fost importat și se folosește din ce în ce mai mult ca agent antiseptic digluconatul de clorhexidină. Spectrul antimicrobian al acestui compus este generos, incluzând un număr mare de specii bacteriene gram pozitive și gram negative, dar și micromicete levurice. Utilizarea lui este totuși limitată și chiar restricționată de două inconveniente majore, și anume nocivitatea ridicată ce vizează structurile organului vizual și urechea medie, respectiv toxicitatea deosebită pentru hidroflora și hidrofauna ecosistemelor naturale și artificiale.

Digluconatul de clorhexidină s-a dovedit în activitatea clinică extrem de capricios sub aspectul compatibilității sale cu alți agenți antiseptici. Astfel, acțiunea sa antimicrobiană este puternic influențată în sens negativ de prezența în substrat a peroxidului de oxigen, cu care se află într-o relație de incompatibilitate, iar cu alcoolul sanitar și clorura de benzalconiu, clorhexidina, deși compatibilă, nu antrenează relații de potențare reciprocă decât în anumite condiții și limite, și în special concentrații.

Digluconatul de clorhexidina este folosit în exclusivitate sub forma soluțiilor apoase sau hidroalcoolice în concentrații cuprinse între 0,5 și 4% substanța activă.

Având în vedere nocivitatea deosebită pe care clorhexidina o manifestă față de organul vizual și urechea medie, dar mai ales ecotoxicitatea extremă a acesteia, problema tehnică pe care prezenta invenție își propune să o rezolve constă în realizarea unei soluții dezinfectante pe bază de clorură de benzalconiu și clorhexidină, lipsită de efecte secundare nocive.

Rezolvarea propusă în invenție constă în realizarea unei formulări farmaceutice care cuprinde 0,05...2,0% digluconat de clorhexidină, 0,1...5,0% soluție apoasă de clorură de benzalconiu, 0,0005...0,001% eucaliptol și apă demineralizată până la 100%, procentele fiind exprimate în greutate.

De asemenea, s-a renunțat la alcoolul etilic ca excipient datorită faptului că este iritant și deshidratant pentru țesuturi, motiv pentru care epidemiologii îl acceptă din ce în ce mai puțin, în special în domeniul pediatric.

Invenția prezintă unele avantaje, dintre care mai importante sunt:

- spectrul larg de acțiune care include germenii patogeni, dar și condiționat patogeni, care pot declanșa infecții intraspitalicești;

- formularea nu include alcool, iar componentele sunt folosite în concentrații extrem de mici, care exclud pericolul ca ele să devină toxice pentru organism. De altfel, formularea antiseptică de uz general a fost înoculată la șoricei, iar aceștia și-au păstrat statutul normal cel puțin 72 h cât a durat supravegherea lor chimică pentru suspiciunea unei intoxicații acute;

- produsul comercial se prepară ușor și nu implică utilaje și tehnici sofisticate.

RO 128362 B1

În continuare, este redat un exemplu de realizare a invenției care privește atât concentrația ingredientelor care intră în compoziția formulei, cât și succesiunea și dizolvarea componentelor în excipient.

Astfel, într-un pahar Erlenmayer cu capacitatea de 250 ml se introduc 100 ml apă demineralizată la temperatura de 20°C și se adaugă 0,2 g digluconat de clorhexidină; se agită pe Vortex timp de 15 min, după care se introduc în soluție 0,5 ml clorură de benzalconiu. Se continuă agitarea încă 30 min, se adaugă 0,001 g eucaliptol - soluție alcoolică și se menține pe vortex la turație mică 2 h. Soluția astfel pregătită se repartizează în flacoane etanșabile, care vor fi păstrate la temperatura constantă, ferite de acțiunea directă a razelor solare.

Formularea conform invenției a fost testată pe un număr mare de microorganisme, rezultatele obținute fiind redate în tabelul de mai jos:

Spectrul antimicrobian al formulării antiseptice generale și a componentelor sale

Nr. crt.	Componenta chimică	Concentrația %	St.	Str.	E.c.	Ps.	Kb.	Sal.	Pr.	Lst.	C.py.	Ca.	Cr.	Cg.	Obs.
1	Clorură de benzalconiu	0,5	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	
2	Digluconatul de clorhexidină	0,1	-	-	+	-	+	-	-	-	+	+	+	-	
3	Formularea antiseptică de uz general	0,1+0,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Legendă: St. = *Staphylococcus aureus*

Str. = Streptococcus

E.c. = *Escherichia coli*

Ps. = *Pseudomonas aeruginosa*

Kb. = *Klebsiella pneumoniae*

Sal. = *Salmonella spp.*

Pr. = *Proteus vulgaris*

Lst. = *Listeria monocytogenes*

C.py. = *Corynebacterium pyogenes*

C.a. = *Candida albicans*

Cr. = *Criptococcus neoformans*

C.g. = *Candida glabrata*

+ cultura microbiană

- = absența culturii în placă Petri

Această formulare medicamentoasă s-a dovedit deosebit de activă față de microorganisme (bacterii, micromicete levurice), testele de control fiind efectuate pe surse reprezentative de microorganisme implicate frecvent în patologia omului și a animalelor (stafilococi, streptococi, colibacili, candida), așa cum se poate constata din tabel.

Concentrațiile mici, dar eficiente ale ingredientelor care compun formularea conform invenției o recomandă ca antiseptic chiar și pentru țesuturile lezate, dar și ca dezinfectant al suprafețelor dure din maternități, profilactorii, incubatoare pentru nou-născuți, săli pentru operații sau pentru manevre medicale. De asemenea, această formulare inofensivă pentru

RO 128362 B1

tegument, dar cu spectru larg de acțiune, este recomandată ca element de profilaxie în spațiile intens populate și cu risc epidemiologic ridicat (grădinițe și școli, vestiare și locații în care se practică exerciții de gimnastică, săli de așteptare, etc.).

BIBLIOGRAFIE

1. Boyce J., M., D. Pittet (2002) - *Guidelines for hand hygiene in healthcare settings: Healthcare infections control practices advisory committee and the HICPAC/SHSA/APIC/IDSA hand hygiene task force. Infect Control Hosp Epidemiol* 23 (12 Suppl): S3. (Also can be accessed at www.cdc.gov/ncidod/nip/default.htm.)
2. Coman, I., Bârhală, Maria, Elena, Florescu, Rodica (1999) - *Decontaminarea*, vol. I, Ed. Satya, Iași.
3. Kam, P., C, A. (2008) - *Chlorhexidine-pharmacology and clinical applications.*
4. Larson E.,L. și col. (2001) - *Comparison of different regimens for surgical hand preparation. AORN J* 73(2):412.
5. Olmsted, R., N. - ed. (1996) - *Infection control and Applied Epidemiology: Principles and Practices. Association for Practitioners in Infection Control (APIC), Table 19-2. CVMosby: St. Louis, MO.*
6. Rutala, W., A. (1996) - APIC guidelines for selection and use of disinfectants, *Am J Infect Control*, 24(4):313.

RO 128362 B1

1

Revendicare

3

Formulare antiseptică de uz general, **caracterizată prin aceea că** este constituită din: 0,05...2,0% digluconat de clorhexidină, 0,1...5,0% soluție apoasă de clorură de benzalconiu, 0,0005...0,001% eucaliptol și apă demineralizată până la 100%, procentele fiind exprimate în greutate.

5



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 271/2018