



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2018 00521

(22) Data de depozit: 10/07/2018

(41) Data publicării cererii:
30/01/2020 BOPI nr. 1/2020

(71) Solicitant:
• **POSTOLACHE PARASCHIVA**,
STR. ZORILOR, NR.7, IAȘI, IS, RO;
• **STEFANACHE ALINA**,
STR.UNIVERSITĂȚII, NR.16, IAȘI, IS, RO;
• **HERTA IOAN**, STR.VĂLENI, NR.3, IAȘI, IS,
RO;
• **ONISCU CORNELIU**, STR SF. LAZĂR
NR.1, BL GHICA VODĂ, SC 1B, ET 2, AP 7,
IAȘI, IS, RO

(72) Inventatori:
• **POSTOLACHE PARASCHIVA**,
STR. ZORILOR, NR.7, IAȘI, IS, RO;
• **STEFANACHE ALINA**,
STR.UNIVERSITĂȚII, NR.16, IAȘI, IS, RO;
• **HERTA IOAN**, STR.VĂLENI, NR.3, IAȘI, IS,
RO;
• **ONISCU CORNELIU**, STR SF. LAZĂR
NR.1, BL GHICA VODĂ, SC 1B, ET 2, AP 7,
IAȘI, IS, RO

(54) **COMPOZIȚIE PENTRU TERAPIA CU AEROSOLI
ȘI PROCEDEU DE APLICARE**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o compoziție medicamentoasă pentru terapia cu aerosoli a infecțiilor tractului respirator inferior și la un procedeu de aplicare a acesteia. Compoziția, conform invenției, este constituită în procente volumetrice din 46% ape minerale sulfuroase având conținut de 3857...3940 mg/l cloruri, 63,67...98,2 mg/l calciu, 65,8...40,8 mg/l magneziu, bicarbonați, amoniu, azotați, sulfati și sulfuri, 15,4% soluție de antibiotic conținând 20 mg colistin în ser fiziologic, 15,4% soluție

de antiinflamator conținând 4 mg dexametazonă fosfat și 23,5% soluție de fluidizant conținând 100 mg/ml acetil-cisteină. Procedeu, conform invenției, constă în prepararea compoziției și introducerea într-un nebulizator cu aer încălzit pentru generarea de aerosoli cu temperatura de 30...32°C.

Revendicări: 2



COMPOZITIE PENTRU TERAPIA CU AEROSOLI

SI PROCEDEUL DE APLICARE

Prezenta inventie se refera la o compozitie medicamentoasa pentru terapia cu aerosoli a infectiilor tractului respirator inferior, inclusiv a celor pulmonare, precum si la procedeul de aplicare a acesteia

Terapia cu aerosoli reprezinta o metoda revolutionara de tratare a diverselor afectiuni, inclusiv a celor obstructive ale cailor respiratorii si pulmonare. Metoda consta in introducerea medicamentului adecvat direct in caile respiratorii inferioare, prin intermediul aerosolilor, fapt ce permite obtinerea unui efect topic remarcabil prin utilizarea dozelor mici de medicament. Prin acest procedeu se trateaza cu performante afectiuni precum traheite, bronhite, sinuzite, raceli, alergii

astm, bronho-pneumopatii obstructive cronice, emfizemul pulmonar, tuse convulsiva, rinita, fibroza chistica.. Terapia cu aerosoli poate fi utilizata si in cazul ventilatiei mecanice, ca parte a terapiei bronho-dilatatoare, a medicatiei antiinflamatoare si pentru instilarea antibioticelor sau mucoliticele.

Se cunosc principiile generarii de aerosoli care consta in dizolvarea medicamentului in apa distilata sau in ser fiziologic, introducerea solutiei obtinute intr-un dispozitiv special denumit nebulizator, in care prin barbotare de aer sub presiune se declanseaza procesul de generare a aerosolului, iar picaturile microscopice formate antrenaza medicamentul prescris, usor de inhalat, cu beneficierea rapida a efectului terapeutic obtinut. In esenta, problema este redusa la o sursa de aer comprimat, un nebulizator cu masca de inhalat, cu piesa bucala sau nazala pentru inhalarea aerosolului.

Terapia cu aerosoli genereaza o serie de avantaje printre care:

- utilizeaza cantitati mici de substante medicamentoase;
- eficienta crescuta cu efecte adverse sistemice reduse;
- raspuns rapid la tratamentul neinvaziv si favorabil.

Pentru generarea aerosolilor medicamentoși se utilizeaza aparate adecvate, care consta dintr-un micro compresor, un nebulizator si un tub de legatura dintre aceste componente.

Se cunosc, de asemenea, diferite tipuri constructive de aparate generatoare de aerosoli prevazute cu compresor, nebulizator, masca, piesa bucala si nazala pentru inspirat aerosolul format si tubul de legatura dintre nebulizator si compresor. Caracteristicile acestor aparate, indiferent de tip, au urmatoarele valori: presiunea dezvoltata 2-2,5 bar, presiunea de lucru 1,1-1,3 bar, debitul aerului comprimat 14-20 l/minut, la un nivel de zgomot cuprins intre 50-75 dB.

Toate aceste aparate au, pe de o parte, dezavantajul ca la patrunderea aerului comprimat in nebulizator are loc o destindere, care produce racirea aerului, astfel



incat aerosolul generat are temperatura sub 20°C putand produce, la utilizare, efecte nedorite pentru pacient, iar pe de alta parte ofera doar un singur post de tratament.

Toate aceste neajunsuri sunt indepartate de solutia oferita de prezenta inventie care consta in compozitia aerosolilor si procedeul de aplicare

Problema tehnica pe care o rezolva inventia consta in realizarea unei compozitii active pentru tratamentul cailor respiratorii si pulmonare prin metoda cu aerosoli si a unui procedeu de aplicare a acestei compozitii in mai multe posturi de tratament simultan la temperatura de 30 -32°C.

Compozitia pentru tratarea afectiunilor cailor respiratorii inferioare si a afectiunilor pulmonare se obtine, conform inventiei, din ape sulfuroase minerale la care se adauga medicamente chimio-terapeutice, medicamente antiinflamatoare si medicamente fluidifiante.

Studiile realizate au demonstrat ca apele sulfuroase prezinta efecte favorabile in tratarea afectiunilor mentionate mai sus si, in mod deosebit, in tratarea afectiunilor pulmonare. Apele minerale sulfuroase folosite sub forma inhalatorie au o actiune de umectare a traectului bronsic, favorizand drenajul produsilor de secretie bronsica. Apele sulfuroase cu 1 mg la mie H₂S au importante roluri în organism prin elementul sulf, care intra în compoziția acizilor aminați, indispensabili organismului (cisteina, arginina etc). Datorita efectelor produse de H₂S, care se resoarbe prin mucoasele cailor aeriene superioare și bronho-pulmonare, apele sulfuroase actioneaza favorabil si asupra leziunilor cronice ale mucoaselor cailor respiratorii (bronșite, rinite cronice). De asemeni sulfurul avand și un efect desensibilizant, si antialergic, are indicatii in astmul bronșic. Terapia prin inhalatii cu ape sulfuroase s-a dovedit a fi utila in afectiuni respiratorii si ORL datorita efectele antiinflamatorii, antiseptice si desenzibilizante asupra mucoasei cailor aeriene superioare si traheo-bronsice, cu eliminarea secretiilor. Tratamentele ca ape sulfuroase sunt utile ,prin inhalatii si pulverizari, si la bolnavii cu BPOC, sinuzite, rinite alergice, ozena.

Apele sulfuroase utilizate in prezenta inventie au urmatoarea caracteristici:

Cloruri Cl ¹⁻	3940 - 3857 mg/l
Hidrogenocarbonati	1396 - 1298 mg/l
Calciu , Ca ²⁺	98.2 – 63.67 mg/l
Magneziu Mg ²⁺	40.8 – 65.8 mg/l
Amoniu NH ₄ ⁺	0.03 – 0.05mg/l
Azotiti NO ₂ ⁻	0.63 - 0.39mg/l
Azotati NO ₃ ⁻	0.07 – 0.18mg/l
Sulfati SO ₄ ²⁺	1224.5 - 1532 mg/l
Sulfuri S ²⁻	262 - 241 mg/l

Medicamentele chimioterapeutice utilizabile pentru tratarea infectiilor bacteriene, conform inventiei, administrate sub forma de aerosoli sunt antibioticele din de tip colistin, cloramfenicol, levofloxacină, cefalosporine selectandu-se produsul cel mai activ pentru tipul agentului patogen, de preferinta colistin sau cloramfenicol.

Medicamentele antiinflamatoare utilizabile in tratamentele cu aerosoli sunt de tip ANS, hidroxid de cortizon, dexametazona, de preferinta dexametazona, la care se adauga medicamente fluidifiante de tip ACC (acetilcisteina), ambroxol, fluimucil, de preferinta ACC si eventual medicamente bronhodilatatoare de tip miofilin, atrovent, salbutamol atunci cand aerosolii se utilizeaza in tratamentul afectiunilor pulmonare.

Compozitia, in procente volumetrica, a solutiei generatoare de aerosoli medicamentoși, conform inventiei, este :

- 46,0% v/v - ape sulfuroase (cu caracteristicile specifice prezentate mai sus)
- 15,4% v/v - solutie de colistin in ser fiziologic (continand 20mg colistin, echivalent cu 250.000 UI/ml).
- 15,4%v/v - solutie dexametazona fosfat (continand 4 mg substanta activa/ml)
- 23,5%v/v - solutie ACC (continand 100 mg/ml acetil-cisteina)

Procedeul de generare si aplicare a aerosolilor medicamentoși utilizati in terapie, conform inventiei, se caracterizeaza prin aceea ca utilizeaza o instalatie cu utilizatori multipli (3-10 posturi de tratamente simultane) care asigura obtinerea aerosolilor la temperatura de 30-32⁰C , inlaturand astfel neajunsurile procedeelor actuale. Instalatia conceputa , conform inventiei, include un compresor, fara ungere cu ulei, amplasat intr-un spatiu izolat fonic , care genereaza aer comprimat la 5 atm, traductoare de presiune cu reducerea presiunii pe circuitul general, traductoare pentru fiecare post de tratament, serpentine de cupru sau aluminiu amplasate intr-un vas cu etilen glicool, montat pe o plita electromagnetica, pentru incalzire si agitare, prevazuta cu un regulator de temperatura, nebulizator pentru generarea aerosolilor, ajutoraj bucal si nazal. Aerul comprimat trece prin cele doua traductoare, patrunde in serpentina de incalzire unde isi ridica temperatura la 36-38⁰C dupa care patrunde in nebulizatorul in care se gaseste solutia continand antibioticul, medicamentul antiinflamator si medicamentul fluidifiant si genereaza aerosolul cu temperatura de 30-32⁰C care patrunde in organism prin ajutoraj bucal sau nazal si realizeaza efectul terapeutic.

Prin aplicare inventiei se obtin urmatoarele avantaje|:

-valorificarea efectelor terapeutice specifice generate de apelor minerale sulfuroase in tratamentele cailor respiratorii si pulmonare prin metoda cu aerosoli generati impreuna cu medicamentele tip antibiotice, antiinflamatoare si fluidifiante .

-ofera 3-10 posturi de tratament simultan cu aerosoli generati cu temperatura de 30-32⁰C care asigura conditii ideale pentru obtinerea efectelor terapeutice dorite

-ofera o compozitie originala a aerosolilor utilizati in terapia cailor respiratorii si pulmonare, caracterizata prin: 46% ape sulfuroase, 15,4% solutie colistin, 15,4% solutie dexametazona, 23,2% solutie acetil- cisteina

-oferind posibilitatea de tratare un numar mare de pacienti, inventia creeaza avantaje sociale

Se da mai jos un exemplu de aplicare inventiei

EXEMPLUL 1.

Intr-un nebulizator(dispozitivul pentru generare aerosolilor) prevazut cu un ajutoraj bucal sau nazal si tubul pentru accesul aerului se introduc 6 ml apa minerala sulfuroasa peste care se adauga 2 ml solutie colestin in ser fiziologic continand 40mg colestin(500.000 UI) obtinuta prin dizolvarea continutului unui flacon de 80 mg colistin in 4 ml ser fiziologic.Apoi se adauga 2ml solutie de dimetazona sodica continand 8 mg substanta activa si 3 ml solutie de acetil- cisteina continand 300 mg substanta activa.Se realizeaza conexiunea cu sursa de aer care genereaza formarea aerosolilor.Aerul comprimat,dupa reducerea presiunii in doua trepte cu ajutorul traductoarelor de presiune de la 5ata la 300 bari in prima etapa si apoi la 4-5 bari la intrarea in serpentina de incalzire , este preincalzit prin intermediul serpentinei de cupru amplasata intr-un vas de sticla umplut cu etilenglicol 50%,montat pe o plita electromagnetica prevazutaa cu sistem de agitare si termocuplu .Se incalzeste etilenglicoolul la temperatura de 50-60^o C dupa care se incalzeste aerul prin trecere prin serpentina de cupru astfel incat la iesirea din nebulizator temperatura sa fie de 30-32^oC.In aceste conditii durata tratamentului este de 12-15 minute,timp in care toata cantitatea de solutie din nebulizator este transformata in aerosoli si utilizata pentru tratament.

In acelasi mod se pregatesc toate posturile prevazute pentru tratament simultan

EXEMPLUL 2

Pentru 10 posturi de tratament simultan se prepara initial solutia pentru aerosoli prin amestecarea in pahar steril a 60 ml apa minerala sulfuroasa cu caracteristicile prezentate mai sus,cu 20 ml solutie colistin continand 400 mg colistimetat de sodiu peste care se adauga 20 ml solutie de dexametazona, continand 80 mg.substanta activa,si 30 ml solutie de acetil-cisteina continand 300mg.substanta activa.

Din aceasta solutie se introduc in cele 10 nebulizatoare cate 13 ml .solutie, se realizeaza legatura cu aerul preincalzit ,prin procedeul prezentat in exemplul 1,se genereaza aerosolul si se incepe tratamentul care dureaza 12-15 minute

EXEMPLUL 3.

Pentru 10 posturi de tratament simultan se prtepara solutia pentru aerosoli se amesteca 60 ml apa minerala sulfuroasa cu 20 ml ml solutie de dexametazona, continand 80 mg.substanta activa si 30 ml solutie de acetil-cisteina continand 300mg.substanta activa.din aceasta solutie se adauga cate 10 ml in nebulizator,se genereaza aerosolii cu aer cald si se incepe tratamentul care dureaza 12-15 minute.



RE V E N D I C A R I

1.Compozitia medicamentoasa pentru terapia cu aerosoli a infectiilor tractului respirator inferior, inclusiv a celor pulmonare **caracterizata prin aceea ca este compusa din :**

46,0% v/v - ape minerale sulfuroase care contin cloruri Cl^{-} 3940-3857mg/l,bicarbonati 1396-1298mg/l,.calciu Ca^{2+} 63,7-98mg/l, magneziu Mg^{2+} 40-65 mg/l, amoniu NH_4^{+} 0,03-0,05 mg/l,azotiti NO_2^{+} 0,3-0,6 mg/l,azotat NO_3^{+} 0,07- 0,18 mg/l,sulfati SO_4^{2+} 1200-1500mg/l, sulfuri S^{2-} 240-260 mg/l .

15,4% solutie antibiotice tip colistin,cloramfenicol,levofloxacina cefalosporine, de preferinta solutia de colistin in ser fiziologic(continand 20mg/ml colistin, echivalent cu 250.000 UI,/ml).

15,4%v/v - solutie de medicamente antiinflamatorii de tip hidroxicortozona,dexametazona,de preferinta dexamatazona fosfat(continand 4mg/ml substanta activa

23,5%v/v -solutie medicamente fluidifiante tip ambroxol,acetilcisteina,de preferinta acetilcisteina (ACC) continand 100 mg/ml acetil-cisteina)

2.Procedeul de aplicare **caracterizat prin aceea ca** aerul comprimat inainte de a patrunde in nebulizator este preincalzit intr-o serpentina de cupru amplasata intr-un vas cu etilenglicool montat pe o plita electromagnetica unde isi ridica temperatura la 50-60°C astfel incat aerosolul generat sa aiba temperatura de 30-32°C,valoarea ce asigura un tratament performant.

