



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2018 00521**

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

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **29/11/2023** BOPI nr. **11/2023**

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

(73) Titular:

- **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*

(56) Documente din stadiul tehnicii:

KELLER S. ȘI COLAB., "THERMAL WATER APPLICATIONS IN THE TREATMENT OF UPPER RESPIRATORY TRACT DISEASES: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS", *JOURNAL OF ALLERGY*, VOL. 2014, 2014; **LOPALCO M. ȘI COLAB.**, "THERAPEUTIC EFFECT OF THE ASSOCIATION BETWEEN PULMONAR VENTILATION AND AEROSOL-INHALATION WITH SULPHUROUS MINERAL WATER IN THE CHRONIC BRONCHOPNEUMOPATHIES", *LA CLINICA TERAPEUTICA*, VOL. 155(4), PP. 115-120, 2004; **ROUBY J.-J. ȘI COLAB.**, "AEROSOLIZED ANTIBIOTICS FOR VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA", *ANESTHESIOLOGY*, NR. 6, VOL. 117, 2012

(54) **COMPOZIȚIE PE BAZĂ DE APE MINERALE SULFUROASE ȘI UTILIZARE**



1 Invenția se referă la o compoziție medicamentoasă pentru terapia cu aerosoli a infec-
2 țiilor tractului respirator inferior, inclusiv a celor pulmonare, precum și la procedeul de apli-
3 care a acesteia.

4 Terapia cu aerosoli reprezintă o metodă de tratare a diverselor afecțiuni, inclusiv a
5 celor obstructive ale căilor respiratorii și pulmonare. Metoda constă în introducerea medica-
6 mentului adecvat direct în căile respiratorii inferioare, prin intermediul aerosolilor, fapt ce
7 permite obținerea unui efect topic remarcabil prin utilizarea dozelor mici de medicament. Prin
8 acest procedeu se tratează performant afecțiuni precum traheite, bronșite, sinuzite, răceli,
9 alergii, astm, bronho-pneumopatia obstructivă cronică (BPOC), emfizemul pulmonar, tusea
10 convulsivă, rinita, fibroza chistică. Terapia cu aerosoli poate fi utilizată și în cazul ventilației
11 mecanice, ca parte a terapiei bronho-dilatatoare, a medicației antiinflamatoare și pentru
12 instilarea antibioticelor sau mucoliticelelor.

13 Se cunosc principiile generării de aerosoli care constau în dizolvarea medicamentului
14 în apă distilată sau în ser fiziologic, introducerea soluției obținute într-un dispozitiv special
15 denumit nebulizator, în care prin barbotare de aer sub presiune se declanșează procesul de
16 generare a aerosolului, iar picăturile microscopice formate antrenează medicamentul
17 prescris, ușor de inhalat, cu beneficierea rapidă de efectul terapeutic obținut. În esență,
18 problema este redusă la o sursă de aer comprimat, un nebulizator cu mască de inhalat, cu
19 piesă bucală sau nazală pentru inhalarea aerosolului.

20 Terapia cu aerosoli generează o serie de avantaje prin aceea că:

- 21 - utilizează cantități mici de substanțe medicamentoase;
- 22 - are eficiență crescută, cu efecte adverse sistemice reduse;
- 23 - răspunsul este rapid la tratamentul neinvaziv și favorabil.

24 Literatura de specialitate aduce în atenție tratamente ale afecțiunilor căilor respiratorii
25 care utilizează apele termale. Astfel, **Keller, S. și colab. în “*Thermal water applications*
26 *in the treatment of upper respiratory tract diseases: a systematic review and meta-*
27 *analysis”*, *Journal of Allergy*, vol. 2014, 2014 prezintă rezultatele unor studii privind
28 tratamentul afecțiunilor căilor respiratorii superioare folosind apele termale. Studiul a dovedit
29 eficiența semnificativ îmbunătățită a tratamentelor cu ape termale sulfuroase sau cu radon,
30 ca tratamente non-farmaceutice, în tratarea infecțiilor recurente ale tractului respirator
31 superior, a rinitelor alergice sau non-alergice și a rino-sinuzitelor acute și cronice, comparativ
32 cu tratamentele care utilizează soluții saline izotonice. De asemenea, **Lopalco M., și colab.**
33 **în articolul “*Therapeutic effect of the association between pulmonary ventilation and*
34 *aerosol-inhalation with sulphurous mineral water in the chronic*
35 *bronchopneumopathies”*, *La Clinica Terapeutica*, 2004, 155(4), 115-120, prezintă rezul-
36 tatele unor studii asupra eficienței terapiei cu ape minerale sulfuroase la pacienții care suferă
37 de bronhopneumopatie; s-a constatat o îmbunătățire semnificativă a funcției respiratorii a
38 pacienților tratați prin ventilație mecanică asociată cu inhalare de aerosoli cu ape sulfuroase,
39 în sensul reducerii simptomelor precum dispneea și tusea.****

40 **Rouby J-J. și colab. în studiile din articolul “*Aerosolized antibiotics for*
41 *ventilator-associated pneumonia”*, *Anesthesiology*, 2012, 117(6), 1364-1380, prezintă
42 rezultatele experimentale asupra antibioticelor administrate sub formă de aerosoli pacienților
43 cu pneumonie asociată ventilației mecanice; doza adecvată de antibiotic administrat sub
44 formă de aerosoli poate fi determinată ca fiind doza intravenoasă la care se adaugă
45 depunerea extrapulmonară; dacă se respectă condițiile impuse de utilizare a ventilației și
46 dozarea antibioticului, este de așteptat ca distrugerea bacteriilor să fie eficientă; au fost
47 testate aminoglicozide, cefalosporine, colistin.**

RO 133818 B1

Pentru generarea aerosolilor medicamentoși se utilizează aparate adecvate, care constau dintr-un micro-compresor, un nebulizator și un tub de legătură dintre aceste componente. 1
3

Se cunosc, de asemenea, diferite tipuri constructive de aparate generatoare de aerosoli prevăzute cu compresor, nebulizator, mască, piesa bucală și nazală pentru inspirat aerosolul format și tubul de legătură dintre nebulizator și compresor. Caracteristicile acestor aparate, indiferent de tip, au următoarele valori: presiunea dezvoltată de 2-2,5 bar, presiunea de lucru de 1,1-1,3 bar, debitul aerului comprimat de 14-20 L/min, la un nivel de zgomot cuprins între 50-75 dB. 5
7
9

Toate aceste aparate au, pe de o parte, dezavantajul ca la pătrunderea aerului comprimat în nebulizator are loc o destindere, care produce răcirea aerului, astfel încât aerosolul generat are temperatura sub 20°C putând produce, la utilizare, efecte nedorite pentru pacient, iar pe de altă parte oferă doar un singur post de tratament. 11
13

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în îmbunătățirea eficienței compozițiilor medicamentoase pentru utilizare în terapia cu aerosoli pentru tratarea infecțiilor tractului respirator inferior, inclusiv a celor pulmonare. 15

Compoziția medicamentoasă pentru terapia cu aerosoli a infecțiilor tractului respirator inferior, inclusiv a celor pulmonare, conform invenției, înlătură dezavantajele menționate prin aceea că este constituită din 46,0% v/v ape minerale sulfuroase, 15,4% soluție antibiotice de tip colistin în ser fiziologic, conținând 20 mg/ml colistin, 15,4% v/v soluție de medicamente antiinflamatorii de tip dexametazonă, de preferință, dexametazonă fosfat, conținând 4 mg/ml substanță activă, 23,2% v/v soluție medicamente fluidifiante de tip acetilcisteină, conținând 100 mg/ml acetilcisteină. 17
19
21
23

Compoziția medicamentoasă conform invenției este constituită din ape sulfuroase cu un conținut de 3857...3940 mg/L Cl⁻, 1298...1396 mg/L HCO₃⁻, 63,7...98 mg/L Ca²⁺, 40...65 mg/L Mg²⁺, 0,03-0,05 mg/L NH₄⁺, 0,3-0,6 mg/L NO₂⁻, 0,07-0,18 mg/L NO₃⁻, 1200-1500 mg/L SO₄²⁻, 240-260 mg/L S²⁻. 25
27

Compoziția medicamentoasă, conform invenției, este utilizată în tratarea infecțiilor tractului respirator inferior, inclusiv a celor pulmonare, prin adăugarea într-un nebulizator, în care aerul de antrenare este introdus la 50...60°C, astfel încât aerosolii să fie eliberați la o temperatură de 30...32°C. 29
31

Studiile realizate au demonstrat că apele sulfuroase prezintă efecte favorabile în tratarea afecțiunilor menționate mai sus și, în mod deosebit, în tratarea afecțiunilor pulmonare. Apele minerale sulfuroase folosite sub formă inhalatorie au o acțiune de umectare a traectului bronșic, favorizând drenajul secrețiilor bronșice. Apele sulfuroase cu 1 mg la mie H₂S au importante roluri în organism prin elementul sulf, care intră în compoziția acizilor aminați, indispensabili organismului (cisteina, arginina etc). Datorită efectelor produse de H₂S, care se resoarbe prin mucoasele căilor aeriene superioare și bronho-pulmonare, apele sulfuroase acționează favorabil și asupra leziunilor cronice ale mucoaselor căilor respiratorii (bronșite, rinite cronice). De asemenea, sulful având și efect desensibilizant și antialergic are indicații în astmul bronșic. Terapia prin inhalații cu ape sulfuroase s-a dovedit a fi utilă în afecțiuni respiratorii și ORL datorită efectelor antiinflamatorii, antiseptice și desenzibilizante asupra mucoasei căilor aeriene superioare și traheo-bronșice, cu eliminarea secrețiilor. Tratamentele cu ape sulfuroase sunt utile, prin inhalații și pulverizări, și la bolnavii cu BPOC, sinuzite, rinite alergice, ozenă. 33
35
37
39
41
43
45

Apele sulfuroase utilizate în prezenta invenție au următoarea caracteristici:

Cloruri Cl ⁻	3857-3940 mg/l	47
Hidrogencarbonați	1298-1396 mg/l	

RO 133818 B1

1	Calciu, Ca^{2+}	63,67-98,2 mg/l
	Magneziu, Mg^{2+}	40,8-65,8 mg/l
3	Amoniu, NH_4^+	0,03-0,05 mg/l
	Azotiți, NO_2^-	0,39-0,63 mg/l
5	Azotați, NO_3^-	0,07-0,18 mg/l
	Sulfați, SO_4^{2-}	1224,5-1532 mg/l
7	Sulfuri, S^{2-}	241-262 mg/l

9 Medicamentele chimioterapice antimicrobiene utilizabile pentru tratarea infecțiilor
10 bacteriene, conform invenției, administrate sub formă de aerosoli sunt antibioticele de tip
11 colistin, cloramfenicol, levofloxacină, cefalosporine selectându-se produsul cel mai activ
12 pentru tipul agentului patogen, de preferință, colistin sau cloramfenicol.

13 Medicamentele antiinflamatoare utilizabile în tratamentele cu aerosoli sunt de tip
14 flixotide, hidrocortizon, dexametazonă, de preferință dexametazona, la care se adaugă
15 medicamente fluidifiante de tip ACC (acetilcisteină), ambroxol, fluimucil, de preferință ACC
16 și eventual medicamente bronho-dilatatoare de tip miofilin, atrovent, salbutamol atunci când
17 aerosolii se utilizează în tratamentul afecțiunilor pulmonare.

18 Compoziția, în procente volumetrice, a soluției generatoare de aerosoli medica-
19 mentoși, conform invenției, este:

- 20 - 46,0% v/v - ape sulfuroase (cu caracteristicile specifice prezentate mai sus);
- 21 - 15,4% v/v - soluție de colistin în ser fiziologic (conținând 20 mg colistin, echivalent
22 cu 250000 UI/ml);
- 23 - 15,4% v/v - soluție dexametazonă fosfat (conținând 4 mg substanță activă/ml);
- 24 - 23,2% v/v - soluție ACC (conținând 100 mg/ml acetilcisteina).

25 Procedul de generare și aplicare a aerosolilor medicamentoși utilizați în terapie,
26 conform invenției, se caracterizează prin aceea că utilizează o instalație cu utilizatori multipli
27 (3-10 posturi de tratamente simultane), care asigură obținerea aerosolilor la temperatura de
28 30-32°C, înlăturând astfel neajunsurile procedeele actuale. Instalația concepută, conform
29 invenției, include un compresor, fără ungere cu ulei, amplasat într-un spațiu izolat fonic, care
30 generează aer comprimat la 5 atm echivalentul a 5,06625 bar, traductoare de presiune cu
31 reducerea presiunii pe circuitul general, traductoare pentru fiecare post de tratament,
32 serpentine de cupru sau aluminiu amplasate într-un vas cu etilen glicol, montat pe o plită
33 electromagnetică, pentru încălzire și agitare, prevăzută cu un regulator de temperatură,
34 nebulizator pentru generarea aerosolilor, ajutor bucal și nazal. Aerul comprimat trece prin
35 cele două traductoare, pătrunde în serpentina de încălzire unde își ridică temperatura la 36-
36 38°C, după care pătrunde în nebulizatorul în care se găsește soluția conținând antibioticul,
37 medicamentul antiinflamator și medicamentul fluidifiant și generează aerosolul cu tempe-
38 ratura de 30-32°C, care pătrunde în organism prin ajutorul bucal sau nazal și realizează
39 efectul terapeutic.

40 Prin aplicarea invenției se obțin următoarele avantaje:

41 - valorificarea efectelor terapeutice specifice generate de apele minerale sulfuroase
42 în tratamentele căilor respiratorii și pulmonare prin metoda cu aerosoli generați utilizând
43 medicamete de tip antibiotice, antiinflamatoare și fluidifiante;

44 - posibilitatea tratării simultane a mai multor pacienți prin cele 3-10 posturi de
45 tratament simultan, cu aerosoli generați la temperatura de 30-32°C, care asigură condiții
ideale pentru obținerea efectelor terapeutice dorite;

În continuare, se prezintă 3 exemple nelimitative de realizare a invenției.

RO 133818 B1

Exemplul 1

Într-un nebulizator (dispozitivul pentru generarea aerosolilor), prevăzut cu un ajutoraj bucal sau nazal și tubul pentru accesul aerului, se introduc 6 ml apă minerală sulfuroasă peste care se adaugă 2 ml soluție colistin în ser fiziologic, conținând 40 mg colistin (500000 UI), obținută prin dizolvarea conținutului unui flacon de 80 mg colistin în 4 ml ser fiziologic. Apoi se adaugă 2 ml soluție de dexametazonă sodică conținând 8 mg substanță activă și 3 ml soluție de acetilcisteină conținând 300 mg substanță activă și se realizează conexiunea cu sursa de aer, care generează formarea aerosolilor. Aerul comprimat, după reducerea presiunii în două trepte, cu ajutorul traductoarelor de presiune de la 4,9 bar la 4,5 bar în prima etapă și apoi la 4 bar la intrarea în serpentina de încălzire, este preîncălzit prin intermediul serpentinei de cupru amplasată într-un vas de sticlă umplut cu etilenglicol 50%, montat pe o plită electromagnetică prevăzută cu sistem de agitare și termocuplu. Etilenglicolul se încălzește la temperatura de 50-60°C, apoi se încălzește aerul la trecerea prin serpentina de cupru, astfel încât la ieșirea din nebulizator temperatura să fie de 30-32°C. În aceste condiții durata tratamentului este de 12-15 min, timp în care toată cantitatea de soluție din nebulizator este transformată în aerosoli și utilizată pentru tratament.

În același mod se pregătesc toate posturile prevăzute pentru tratament simultan.

Exemplul 2

Pentru 10 posturi de tratament simultan se prepară inițial soluția pentru aerosoli prin amestecarea într-un pahar steril a 60 ml apă minerală sulfuroasă, cu caracteristicile prezentate mai sus, cu 20 ml soluție colistin conținând 400 mg colistimetat de sodiu peste care se adaugă 20 ml soluție de dexametazonă, conținând 80 mg substanță activă și 30 ml soluție de acetilcisteină conținând 3000 mg substanță activă.

Din această soluție se introduc, în cele 10 nebulizatoare, câte 13 ml soluție, se realizează legătura cu aerul preîncălzit prin procedeul prezentat în exemplul 1, se generează aerosolul și se începe tratamentul care durează 12-15 min.

Exemplul 3

Pentru 10 posturi de tratament simultan se prepară soluția pentru aerosoli se amestecă 60 ml apă minerală sulfuroasă cu 20 ml soluție de dexametazonă, conținând 80 mg substanță activă, și 30 ml soluție de acetilcisteină, conținând 3000 mg substanță activă; din această soluție se adaugă câte 10 ml în nebulizator, se generează aerosolii cu aer cald și se începe tratamentul care durează 12-15 min.

RO 133818 B1

Revendicări

1

3

1. Compoziție medicamentoasă pentru terapia cu aerosoli a infecțiilor tractului respirator inferior, inclusiv a celor pulmonare, pe bază de ape minerale sulfuroase, **caracterizată prin aceea că**, aceasta conține 46,0% v/v ape minerale sulfuroase, 15,4% soluție antibiotică tip colistin, de preferință, soluție de colistin în ser fiziologic conținând 20 mg/ml colistin, 15,4% v/v soluție de medicamente antiinflamatorii de tip dexametazonă, de preferință, dexametazonă fosfat conținând 4 mg/ml substanță activă, 23,2% v/v soluție medicamente fluidifiante tip acetilcisteină, conținând 100 mg/ml acetilcisteină.

5

7

9

11

2. Compoziție medicamentoasă conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că**, apele sulfuroase conțin 3857...3940 mg/L Cl⁻, 1298...1396 mg/L HCO₃⁻, 63,7...98 mg/L Ca²⁺, 40...65 mg/L Mg²⁺, 0,03-0,05 mg/L NH₄⁺, 0,3-0,6 mg/L NO₂⁻, 0,07-0,18 mg/L NO₃⁻, 1200-1500 mg/L SO₄²⁻, 240-260 mg/L S²⁻.

13

15

3. Compoziție medicamentoasă definită în revendicarea 1 pentru utilizare în tratarea infecțiilor tractului respirator inferior, inclusiv a celor pulmonare, prin adăugarea într-un nebulizator, în care aerul de antrenare este introdus la 50...60°C, astfel încât aerosolii să fie eliberați la o temperatură de 30...32°C.

17



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 457/2023