

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 379**

51 Int. Cl.:

A61K 31/131 (2006.01)

A61K 31/14 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2011** **E 11708184 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.09.2014** **EP 2536400**

54 Título: **Medicamento con contenido en miramistina**

30 Prioridad:

19.02.2010 WO PCT/EP2010/001056

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

05.12.2014

73 Titular/es:

**MEGAINPHARM GMBH (100.0%)
Wörthersee-Süduferstrasse 163 c 5
9082 Maria Wörth, AT**

72 Inventor/es:

RUDKO, ADOLINA

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 524 379 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Medicamento con contenido en miramistina

5 La invención se refiere al sector de la medicina y de la industria farmacéutica. Se puede utilizar en el desarrollo, preparación y aplicación de preparados terapéuticos y profilácticos para seres humanos y animales.

La síntesis y la aplicación de sales de amonio cuaternario que contienen al mismo tiempo un grupo amida se describen por vez en la patente de EE.UU. 2459062 (D1). En particular, en el Ejemplo 1, se describe la síntesis de cloruro de [miristamido]-propil)-dimetilbencil-amonio mediante la reacción de {(miristamido)propil]-dimetilamina con cloruro de bencilo en benceno.

En esta patente se muestra la actividad del producto preparado en relación con la cepa estándar de Staf. El producto descrito por los autores de la invención representa a temperatura ambiente una sustancia semidura con una temperatura de fusión de 54°C (columna 3, líneas 69 a 70). En este caso, en el Ejemplo 1, no se indican otras investigaciones que confirmaran la estructura del producto obtenido. Sin embargo, las investigaciones de acuerdo con la invención en relación con el aislamiento de un preparado puro, adecuado para la aplicación médica, demuestran que cloruro de [miristamido]-propil)-dimetilbencil-amonio representa a temperatura ambiente una sustancia cristalina con una temperatura de fusión superior a 90°C.

Por consiguiente, se puede suponer que los autores de la invención han obtenido la mezcla a partir del producto principal y del residuo a base de cloruro de bencilo y del disolvente (benceno) y han examinado su actividad. A pesar de ello, no es posible la aplicación de un producto de este tipo para fines médicos en virtud de la elevada toxicidad de cloruro de bencilo y benceno.

Conforme a la columna 3, línea 62, la [(miristamido-)propil]-dimetilamina en la que se fundamenta es también un sólido, lo cual se demuestra también por las investigaciones conformes a la invención. Por este motivo, el producto obtenido en el Ejemplo 1 no puede representar una mezcla a base de la amidoamina en la que se fundamenta y el compuesto final. Además, no es posible la presencia de los residuos a partir de la amidoamina en la que se fundamenta, ya que en el Ejemplo 1 se utiliza una cantidad suficiente de cloruro de bencilo en la reacción.

Además, se debe mencionar que el cloruro de [miristamido]-propil)-dimetilbencil-amonio puro no proporciona en agua disolución alguna con una concentración superior a 20%, y que la [(miristamido-)propil]-dimetilamina en la que fundamenta no se disuelve en agua en absoluto y es segregada de otras disoluciones en otros disolventes. Esto sirve asimismo como motivo de prueba de que el producto final según el Ejemplo 1 no puede contener adición alguna a base de [(miristamido-)propil]-dimetilamina, ya que en la columna 3, líneas 73 a 74, se apunta a la preparación de las disoluciones acuosas al 25% transparentes.

Es conocida una serie de medicamentos a base de cloruro de bencildimetil(3-[miristoilamino]-propil)-amonio en forma de monohidrato o en forma no hidratada. Estos medicamentos sirven para el tratamiento y la profilaxis de determinados tipos de enfermedades (documentos SU 1796185 (D2), EP 1634590 (D3), WO 93/00892 (D4), RU 2157214 (D5), UA 67795 (D6), UA 64800 (D7), RU 2161961 (D8), RU 2188005 (D13), RU 2184534 (D14), RU 2164135 (D15), RU 2177314 (D16), RU 2185157 (D17), RU 2185156 (D18), RU 2173142 (D19), UA 30143 (D20)). La deficiencia de estos medicamentos consiste en un intervalo de acción muy limitado de la disolución respectiva o en una eficacia insuficiente en el caso de otra aplicación o en una eficacia menor en comparación con la solución técnica propuesta. Algunos datos comparativos concretos, pero no exclusivos, se indican en los Ejemplos de la presente memoria descriptiva.

Otras propuestas prevén el uso de aminas terciarias en los compuestos biológicamente activos. Estas aminas contienen el grupo amido, incluidas dimetil[3-(miristoilamino)-propil]amina ([{(miristamido-)propil]-dimetilamina) (p. ej. documento US WO 2007/136558) (D10). Compuestos de este tipo en la composición con polihexametilenguanidina se utilizan en composiciones de múltiples componentes para la desinfección de diferentes superficies. Sin embargo, debido a la elevada toxicidad, a concentraciones de este tipo no se pueden aplicar como medicamentos. El documento US 2004/0058924 (D9) muestra la posibilidad de emplear las amidoaminas en las composiciones para el tratamiento de una infección por hongos pura de los ojos, así como su combinación con Acanthamoeba. En la patente de EE.UU. 2004/0033208 (D21) se propone aplicar las amidoaminas en una composición con antibióticos para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades por hongo de los ojos y de la nariz. Estas composiciones presentan, sin embargo, una eficacia baja en el caso de infecciones bacterianas y no pueden ser empleadas para el tratamiento de órganos internos o, por ejemplo, como preparados espermicidas.

En el documento WO 95/08266 (D22) se propone emplear las amidoaminas de este tipo en correspondientes composiciones para la limpieza de las lentes de contacto. Sin embargo, estas composiciones no pueden emplearse para el tratamiento de enfermedades de los ojos o, p. ej., de los oídos y del cuello. Tampoco pueden emplearse en el caso de operaciones intracavernosas o como agentes para la profilaxis de enfermedades sexuales, dado que son de múltiples componentes y presentan una elevada concentración de los componentes.

La aplicación de aminóxidos de este tipo se describe en el documento US 4093711 (D11). En esta patente se propone emplear las disoluciones acuosas al 1% de diferentes aminóxidos, en particular dimetilaminopropil-miristamida-N-óxidos en las composiciones para el tratamiento higiénico de los dientes, con el fin de facilitar la eliminación de la placa bacteriana y prevenir la formación de ésta. En este caso, el amidoaminóxido utilizado cumple la función de un agente de reblandecimiento y emulsionante del sarro y no es un medicamento.

Composiciones farmacéuticas, en las que se utilizan amidoaminóxidos así como, al mismo tiempo, sal de amonio cuaternario y amidoamina terciaria y/u óxido de esta amina, no pudieron ser deducidas de las fuentes bibliográficas accesibles por parte de los autores de la invención.

El estado conocido de la técnica que más se aproxima a la presente invención es el medicamento dado a conocer en la patente eurasiática 005132 (D23). Se compone del compuesto de amonio cuaternario de cloruro de bencildimetil(3-[miristoilamino]-propil)-amonio (cloruro de [miristamido]-propil)-dimetilbencil-amonio) en forma de monohidrato. Como agente disolvente farmacéutico, este medicamento contiene agua y/o alcohol para formas líquidas del preparado. En el caso de otras formas de administración del medicamento, contiene una materia prima arbitraria de origen vegetal, animal o sintético. El preparado presenta una buena eficacia antimicrobiana así como antimicótica. El efecto antibacteriano del medicamento durante los ensayos "in vitro" era bastante elevado. Sin embargo, en el caso de la aplicación de diferentes composiciones para la profilaxis y el tratamiento "in vivo" disminuye esencialmente bajo la acción de una elevada carga proteica. Por otra parte, un aumento esencial de la concentración provoca el refuerzo del efecto estimulante. Además, este medicamento no puede combinarse eficazmente con algunas materias primas y medicamentos de otro efecto conforme a las disposiciones, ya que en este caso se forman compuestos complejos que se depositan.

Conforme a la invención, como medicamento se propone la siguiente composición:

Cloruro de bencildimetil(3-[miristoilamino]-propil)-amonio en forma de monohidrato o bien en forma no hidratada con dimetil(3-[miristoilamino]-propil)-aminóxido y/o dimetil(3-[miristoilamino]-propil)-amina en disolventes farmacéuticos adecuados.

Para el uso externo, en el caso de una toxicidad admisible, la composición presenta en la siguiente relación de los componentes (en % en peso), la cual es conocida por el documento DE 10 2008 039 254 A1, la máxima eficacia:

Cloruro de bencildimetil(3-[miristoilamino]-propil)-amonio en forma de monohidrato o bien en forma no hidratada	0,008-5,0
dimetil(3-[miristoilamino]-propil)-aminóxido y/o dimetil(3-[miristoilamino]-propil)-amina	0,00005-1,0
un agente disolvente farmacéutico adecuado hasta 100.	

El efecto estimulante y la toxicidad más bajos para el ser humano y los animales con una eficacia suficiente lo presenta la composición para la aplicación en la mucosa o aplicación intracavernosa en la siguiente relación de los componentes (en % en peso), la cual es conocida por el documento DE 10 2008 039 254 A1:

Cloruro de bencildimetil(3-[miristoilamino]-propil)-amonio en forma de monohidrato o bien en forma no hidratada	0,008-2,0
dimetil(3-[miristoilamino]-propil)-aminóxido y/o dimetil(3-[miristoilamino]-propil)-amina	0,00005-0,01
un agente disolvente farmacéutico adecuado hasta 100.	

Como disolvente farmacéutico se propone utilizar agua y/o alcohol, así como una materia prima líquida, a modo de gel, para pomadas, lavado o sólida arbitraria de origen vegetal, animal o sintético en función del modo de administración o bien del lugar de aplicación.

Además, se propone toda una serie de combinaciones de este medicamento con medicamentos de un efecto distinto. Los medicamentos con un efecto distinto comprenden, por ejemplo, anestésicos locales (lidocaína,

bupivacaína, piromecaína o trimecaína), cloruro de sodio, agente anti-edemas (xilometazolina, oximetazolina, nafazolina, fenilefrina, fenilpropanolamina o pseudoefedrina), corticosteroides (triamcinolona, betametasona, flucinolona acetona, hidrocortisona, halometasona o dexametasona), antisépticos y/o preparados exterminadores de virus (metronidazol, clotrimazol, cetoconazol, aciclovir o rimantadina).

5 La presente invención hace posible ampliar la pluralidad de agentes de profilaxis y tratamiento. Estos agentes presentan un amplio espectro de acción y un elevado grado de eficacia, un escaso efecto estimulante y venenoso, así como un efecto inmunomodulador, anestésico, anti-edémico e inhibidor de las inflamaciones. Esto posibilita aplicar el medicamento a un número mayor de enfermedades. El preparado se aconseja como agente para el
10 tratamiento y la profilaxis de enfermedades infecciosas e inflamatorias. A ellas pertenecen también enfermedades específicas y no específicas, tanto del sistema urogenital, de la zona intestinal y gástrica, como también enfermedades nasofaríngeas y de los ojos. También es adecuado como agente para la profilaxis de enfermedades transmisibles por el sexo tales como herpes e infecciones por el VIH, y como agente espermicida, antiséptico y desinfectante. De acuerdo con la invención, el medicamento se utiliza en el tratamiento y la profilaxis de
15 enfermedades inflamatorias purulentas con diferente etiología y localización.

La presente solución técnica ha establecido en la aplicación común de los aditivos utilizados un efecto sinérgico sorprendente en la fecha que no es sugerida por el estado conocido de la técnica.

20 La eficacia del presente medicamento y del efecto establecido se expone con ayuda de los siguientes Ejemplos, los cuales, sin embargo, no son limitantes.

Ejemplo 1

25 Para documentar la presente solución técnica se utilizaron diversas variantes de las composiciones del preparado solicitado. En la Tabla 1 se representan algunas de las composiciones examinadas, a saber aquellas que se emplearon en los Ejemplos expuestos más adelante.

Tabla 1

30 Variantes de las composiciones (en % en peso)

Composición (Z), N°	Cloruro de bencildimetil(3-[miristoilamino]-propil)-amonio (ACh)	Dimetil[3-(miristoilamino)-propil]aminóxido (AO)	Dimetil[3-(miristoilamino)-propil]amina (AA)	Disolvente hasta 100
Z1	0,007	0,001	-	Agua pura
Z2	0,01	0,001	-	Disolución isotónica de NaCl
Z3	0,4*	0,01	0,01	Base hidrófila para pomadas
Z4	1,5	0,5	-	Agua pura
Z5	0,1	0,05	-	Disolución isotónica de NaCl
Z6	0,008	0,001	-	Agua pura
Z7	0,5*	0,01	0,1	Base hidrófila para pomadas
Z8	0,5	-	0,01	Aerosol
Z9	0,1*	-	0,01	Etanol al 70%
Z10	0,04	0,01	-	Agua pura
Z11	0,05*	0,01	0,01	Masa para supositorios

Observación: * - monohidrato

35 Ejemplo 2

La determinación de concentraciones inhibitorias mínimas (MHK – siglas en alemán) en relación a un cultivo de ensayo de coronavirus (coronavirus del hombre OC43) *in vitro* en un cultivo de células de riñón de embrión

humano. Se utilizó la composición Z1 (dos componentes en la relación de 6:1) y como prototipo como comparación el preparado según D3 (cloruro de bencildimetil(3-[miristoilamino]-propil)-amonio puro) y dimetil[3-(miristoilamino)-propil]aminóxido puro (AA). La investigación se llevó a cabo paralelamente según el siguiente esquema:

5

1ª etapa	Virus de ensayo + miramistina (en concentración correspondiente)
2ª etapa	Incubación (2 horas)
3ª etapa	Mezcladura de la sustancia neutralizante (p. ej., suero al 25% de embrión de vaca) a la composición e incubación de la composición durante 10 - 20 min.
4ª etapa	Contagio de los cultivos celulares sensibles (p. ej., riñones del embrión humano)
5ª etapa	Incubación (5 – 8 días)
6ª etapa	Determinación de los resultados en relación con la hemadsorción y efecto citopático y formación de simplasto

Se realizaron en cada caso tres ensayos en serie a cuatro diluciones del preparado. A continuación, se determinaron las MHK respectivas en relación con los coronavirus. Los resultados de los ensayos están indicados en la Tabla 2.

10

Tabla 2

MHK de AP (preparado solicitado) y otros antisépticos en relación con coronavirus del hombre OC43 *in vitro*

Antisépticos	MHK (%)
Z1	0,007 ± 0,002
D3 (ACh)	0,01 ± 0,005
AO	0,1 ± 0,05

15

Tal como se puede observar a partir de los datos recogidos en la Tabla 2, Z1 supera en relación al efecto de inactivación de los coronavirus a los dos ingredientes por separado y muestra un efecto sinérgico.

Ejemplo 3

20

El efecto estimulante local del preparado solicitado sobre la piel, así como sobre la conjuntiva y la mucosa de la vagina se examinó en cobayas y en conejos. El efecto estimulante local sobre la mucosa de las uretras y de la vejiga se examinó en perros.

25

Los datos registrados han demostrado que las aplicaciones de las composiciones Z4 y Z9 sobre la piel no han desencadenado en el transcurso de 40 días variaciones visibles ni histológicas. El aumento de la concentración total de los aditivos en el preparado de hasta 5,0% en peso, provocó al 30º día de las aplicaciones una ligera xerodermia y una atrofia insignificante de la epidermis.

30

Al mismo tiempo, las disoluciones del ACh puro provocaron en D8, D20 y D23, ya en concentraciones superiores a 1% en peso, una irritación de la piel, provocando concentraciones superiores (2-3% en peso) a partir del 10º-15º día, variaciones en la piel esencialmente más intensas.

35

En el caso de la aplicación de la disolución al 0,01% de la AA pura en alcohol al 70%, las irritaciones de la piel se manifestaron ya al 10º día de la aplicación.

40

La solución de la composición (Z5) solicitada en la disolución isotónica cloruro de sodio se aplicó gota a gota en los ojos de conejos y cobayas en el transcurso de 10 días con concentraciones totales de los aditivos de 0,15% en peso. Esto no desencadenó efecto irritante alguno sobre las mucosas (evaluación según la escala de Draize = 0, evaluación según la clasificación de Ogur = Grupo A). Al mismo tiempo, la concentración del preparado según D23 provocó en más de 0,05% en peso efectos irritantes en la conjuntiva (según la escala de Draize = 8 a 10 puntos, evaluación según la clasificación de Ogur = Grupo B).

45

En cada caso 20 ml de la disolución al 0,05% de la composición solicitada (AZ, Z10) en agua se aplicaron gota a gota en el transcurso de 10 días cuatro veces al día en las uretras de perros machos. Después de este tratamiento, no se observó variación alguna en el comportamiento de los animales. El análisis de la orina, la muestra de sangre y el examen histológico de la mucosa de las uretras, vejiga y otros órganos del perro no proporcionaron

desviaciones de la norma.

Asimismo, tampoco se comprobaron variaciones morfológicas e histológicas en la mucosa de la vagina de los animales hembras en el caso de la instilación de Z7 y Z8 (de la pomada y del aerosol).

5 Al mismo tiempo, D4, D8 y D23 provocan irritaciones ya a concentraciones de 2 a 5 veces más bajas, lo cual demuestran la presencia de un efecto sinérgico.

Ejemplo 4

10 La investigación del efecto espermicida tuvo lugar según un proceso aconsejado por la OMS. Para ello, espermatozoos humanos se mezclaron con diferentes concentraciones de AZ. A continuación, se examinó al microscopio la movilidad de los espermatozoos. Se examinaron también otros valores característicos (pH, reducción del azul de metileno, examen del contacto con la mucosa cervical, nivel de fructosa, entre otros). En total, se examinaron 17 espermas de hombres de 18 a 23 años de edad. Los resultados del ensayo han demostrado que la concentración óptima del preparado solicitado, a la que cesa la movilidad de los espermatozoos en el espacio de 20 s, asciende a 0,02% en peso. Concentraciones superiores del preparado provocan no sólo una inmovilidad momentánea de los espermatozoos, sino también una lisis de los espermatozoos.

Ejemplo 5

20 El efecto profiláctico del preparado solicitado en el caso de enfermedades sexuales, se examinó en el modelo de la sífilis experimental en conejos. Los ensayos se llevaron a cabo en 56 conejos de la raza Chinchilla. Los conejos se infectaron con una suspensión recién preparada de espiroquetas pálidas (cepa Nichols y ZKVI-8 [Instituto Central para Enfermedades de la Piel y Sexuales]) mediante un procedimiento epicutáneo. 30, 60, 120, 180 y 240 minutos después de la infección, la piel de la zona afectada se trató con Z6 o D23. Los conejos del grupo comparativo se trataron con agua destilada. Todos los animales estuvieron bajo un control clínico y serológico en el transcurso de 6 a 12 meses. Para el control se utilizó la reacción de Wassermann (RW), el ensayo de inmovilización de treponemas y la reacción de inmunofluorescencia. Se realizaron 1,5 meses después del contagio cada 2 - 3 meses. Se utilizaron también los procedimientos de la pasivación de nódulos linfáticos y de la infección pura de la piel de la bolsa testicular con la suspensión de espiroquetas de la misma cepa. Los resultados del ensayo demostraron que el tratamiento de conejos de ensayo con Z6 así como D23 en el espacio de 30 minutos a 2,5 horas a partir del instante del contagio conduce a una protección del 100% de los animales contra la sífilis. Al mismo tiempo, para D23 una concentración por debajo de 0,01% no proporciona ningún resultado del 100% después de 30 minutos desde el momento de la infección.

Ejemplo 6

40 El efecto curativo en modelos de heridas purulentas y peritonitis en el caso de animales de ensayo (ratas, conejos, cobayas, perros, en total más de 100 animales) se examinó conforme a procesos generalmente reconocidos. En este caso, se emplearon procesos de examen bacteriológicos, morfológicos, histológicos e inmunológicos.

45 Los datos obtenidos mostraron una elevada actividad terapéutica de la AZ. La AZ se aplica en forma de disolución acuosa, pomada y aerosol en el caso de enfermedades inflamatorias purulentas y en el caso de peritonitis en animales de ensayo. La AZ se manifestó como un preparado muy eficaz en el tratamiento de heridas purulentas en comparación con el prototipo y de aditivos puros (Tabla 3).

Tabla 3

Efecto de la AZ sobre la cicatrización de heridas purulentas en animales de ensayo (ratas, cobayas, conejos) en comparación con el prototipo y aditivos puros (en días)

5

Grupos de animales	Comienzo de la regeneración	Cicatrización completada
Control (tratamiento de las heridas con agua destilada)	7,2 ± 1,1	20,0 ± 3,5
Tratamiento con D23	3,5 ± 0,7	12,7 ± 1,3
Tratamiento con Z7	2,3 ± 0,3	9,4 ± 0,9
Tratamiento con Z8	2,1 ± 0,3	9,2 ± 0,9
Tratamiento con Z10	2,2 ± 0,3	9,3 ± 0,9
Disolución acuosa al 0,1% AO	6,1 ± 1,1	18,0 ± 3,5
Aerosol al 0,1% AA	5,2 ± 1,3	17,0 ± 3,1

Ejemplo 7

30 Se examinó el efecto curativo del preparado solicitado en modelos de quemaduras en ratones. La quemadura por calor por contacto se determinó en la superficie dorsal depilada del lomo de los ratones, por medio de un dispositivo usual en el comercio. El tratamiento comenzó 24 horas después de la quemadura. En este caso, se utilizó una pomada y un aerosol (Z7 y Z8). Para fines comparativos se aplicaron también D6 y D17 conforme al prototipo. Los resultados determinados están recogidos en la Tabla 4.

15 A partir de los datos de la Tabla 4 se deduce que la disminución fiable de la superficie de la herida en el caso de los tratamientos con Z7 y Z8 comienza después de ocho días. Esto es cuatro días antes que en el caso de D6 y D17. Se puede confirmar que esta reducción se ha de atribuir a un efecto sinérgico.

Tabla 4

20 Resultados de la planimetría de heridas por quemaduras que fueron tratadas con pomada y aerosol

Días	Superficie de las heridas por quemaduras, cm ²		
	D6 y D17	Z7	Z8
2	0,72 ± 0,05	0,80 ± 0,06	0,99 ± 0,08
4	0,77 ± 0,66	0,85 ± 0,07	0,81 ± 0,09
6	0,80 ± 0,05	0,85 ± 0,09	0,62 ± 0,06
8	0,78 ± 0,10	0,83 ± 0,10	0,76 ± 0,07
12	0,81 ± 0,05	0,70 ± 0,06	0,24 ± 0,04
15	0,36 ± 0,05	0,18 ± 0,03	0,14 ± 0,03
18	0,14 ± 0,04	0,08 ± 0,02	0,03 ± 0,017
20	0,03 ± 0,017	0,012 ± 0,002	0,01 ± 0,001

Ejemplo 8

25 Se investigó el efecto en el caso de afecciones purulentas e inflamatorias de la córnea. Los ensayos se llevaron a cabo en 16 conejos de la raza Chinchilla. El peso de los conejos ascendió a 2 – 2,5 kg. Las influencias purulentas e inflamatorias de la córnea se examinaron mediante la administración de una suspensión de un cultivo durante 24 horas de la cepa 209 P de Staphylococcus aureus en la córnea. Al 2º a 4º días, se formaron úlceras en la córnea de 13 conejos. Las úlceras tenían una dimensión de 3 x 6 mm y presentaban sobre su fondo una secreción purulenta. Al mismo tiempo se observaron reacciones inflamatorias: conjuntivitis, blefaroespasmó, y otras muchas.

35 Los conejos elegidos para el ensayo se dividieron en tres grupos. Los animales del primer grupo se trataron con Z2. Los animales del segundo grupo se trataron con gotas para los ojos según D7 y D15 (gotas para ojos según el prototipo, ATP). En los ojos afectados de los animales del tercer grupo, el grupo comparativo, se aplicaron gotas de una solución isotónica de cloruro de sodio. Los preparados se aplicaron gota a gota diariamente tres veces al día en el transcurso de todo el ensayo.

Todos los animales fueron observados diariamente. En este caso, se examinó el transcurso de la variación en la

córnea de los animales de ensayo y los animales comparativos según el procedimiento antes descrito. Además, se aplicaron inoculaciones de enjuagues de la córnea de los conejos en medio nutricio de caldo de carne – peptona, con el fin de comprobar la presencia de la cepa 209 P de S. aureus. Los resultados de estos ensayos están recogidos en la Tabla 5.

5

Tabla 5
Resultados del tratamiento de afecciones purulentas e inflamatorias de la córnea en conejos

Características del efecto terapéutico	Nº de grupo de animales	Frecuencia de comprobación de características del efecto terapéutico en la córnea (en %) después del tiempo de vigilancia (días): **											
		2	3	4	5	6	7	8	10	11	12	13	14
Ausencia de secreciones en los ojos	1	50(10)	90(10)	100(10)	idem	idem	idem	idem	idem	idem	idem	idem	idem
	2	12(9)	12(9)	55(9)	88(9)	100(9)	idem	idem	idem	idem	idem	idem	idem
	3	0(6)	0(6)	0(6)	0(6)	0(6)	16(6)	50(6)	66(6)	66(6)	83(6)	83(6)	100(6)
Ausencia de S. aureus en las secreciones purulentas de los ojos	1	0(10)	90(10)	100(10)	idem	idem	idem	idem	idem	idem	idem	idem	idem
	2	0(9)	44(9)	66(9)	88(9)	100(9)	idem	idem	idem	idem	idem	idem	idem
	3	0(6)	0(6)	0(6)	0(6)	0(6)	16(6)	50(6)	66(6)	66(6)	83(6)	83(6)	100(6)
Resorción del infiltrado de pus	1	0(10)	40(10)	70(10)	100(10)	idem	idem	idem	idem	idem	idem	idem	idem
	2	0(9)	0(9)	11(9)	44(9)	55(9)	66(9)	88(9)	100(9)	idem	idem	idem	idem
	3	0(6)	0(6)	0(6)	0(6)	0(6)	0(6)	16(6)	16(6)	33(6)	33(6)	66(6)	66(6)
Epitelización	1	20(10)	30(10)	30(10)	50(10)	80(10)	80(10)	80(10)	100(10)	idem	idem	idem	idem
	2	0(9)	0(9)	0(9)	11(9)	11(9)	22(9)	22(9)	33(9)	33(9)	100(9)	idem	idem
	3	0(6)	0(6)	0(6)	0(6)	0(6)	0(6)	0(6)	0(6)	16(6)	33(6)	33(6)	50(6)

10

Observación: 1 grupo de animales que fue tratado con Z2;
2 grupo de animales que fue tratado con ATP;
3 grupo de animales comparativo.
(**) – entre paréntesis número de los ojos investigados.

15

Los datos aquí indicados testifican que han cesado las secreciones purulentas y las detecciones de S. aureus el 4º día en todos los animales tratados con Z2 y el 6º días en todos los animales tratados con ATP. Al mismo tiempo, las secreciones purulentas fueron observadas en todos los animales no tratados durante todo el tiempo del ensayo.

20

La resorción del infiltrado de pus comenzó y finalizó 3 días antes en todos los animales que fueron tratados con Z2, al 3º día y al 5º día a partir del comienzo del tratamiento en todos los animales tratados con ATP. En el caso de todos los animales que fueron tratados con Z2 y ATP, la duración desde el principio hasta el final de la resorción del infiltrado de pus duró en cada caso 4 días y 10 días a partir del comienzo del tratamiento. La epitelización de la córnea comenzó en todos los animales aproximadamente el 10º día y aproximadamente el 16º día a partir del comienzo del tratamiento respectivo con Z2 y ATP.

25

Por consiguiente, a partir de los datos arriba indicados se puede concluir que Z2 representa un agente muy eficaz en el tratamiento de inflamaciones purulentas de la córnea. En este caso, el efecto curativo de Z2 es mayor que el de ATP (gotas para ojos según el prototipo) que se preparan industrialmente (nombre comercial "Okomistin").

30

Ejemplo 9

Se examinó el efecto inhibitor de la inflamación. En este caso, se empleó la composición racional de la pomada combinada para el tratamiento externo de alergodermatitis, que contiene Z3 y betametasona al 0,025%. La misma composición con el prototipo no proporcionó consistencia homogénea alguna y no puede ser aplicada como medicamento.

35

Por lo tanto, se examinó el efecto inhibitor de la inflamación en el modelo del edema con Aerosil en ratas. En este caso, su efecto se comparó con el efecto de la pomada aplicada generalmente para este fin "Lorinden S" y un grupo comparativo (no tratado). Se comprobó que la manifestación del edema en ratas que fueron tratadas con Z3 era 2,67 veces menor que en los animales comparativos y 1,14 veces menor que en el preparado comparativo. Los resultados del ensayo están representados en la Tabla 6.

40

Tabla 6

Efecto inhibidor de la inflamación de las pomadas

5

Pomada	Número de ratas	Aumento de las pezuñas de ratas, g	Efecto inhibidor, %
Pomada a base del preparado solicitado	12	0,124 ± 0,03	62,4
Pomada "Lorinden S"	12	0,141 ± 0,01	57,0
Grupo comparativo (no tratado)	12	0,331 ± 0,02	---

Los datos indicados en la Tabla 6 testifican que la pomada Z3 presenta un efecto particularmente inhibidor de la inflamación. Reduce el edema de Aerosil en un promedio en torno al 62,4%, y su eficacia supera aproximadamente a la de la pomada equiparable "Lorinden S".

10

Ejemplo 10

Investigaciones de las propiedades antisépticas de la masa para supositorios

15 Se investigó la eficacia antibacteriana de Z11 en comparación con la eficacia de los aditivos durante los ensayo "in vitro" mediante difusión en los medios nutricios sólidos.

Durante las investigaciones experimentales se eligieron como microorganismos de ensayo los siguientes:

- cocos gram-positivos (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538);
- hongos de tipo levadura (*Candida albicans* ATCC 885-653).

20

Con el fin de examinar la eficacia antibacteriana, como cultivo de ensayo se utilizó la cepa comparativa *Staphylococcus aureus* ATCC 6538. Esta cepa ha sido obtenida por el Instituto ucraniano D. K. Sabolotny para Microbiología y Virología.

25 Para investigar la eficacia antifúngica, se utilizó como cultivo de ensayo la cepa comparativa *Candida albicans* ATCC 885-653 asimismo obtenida. Antes de llevar a cabo los ensayos, cada uno de los cultivos se examinó en cuanto a su pureza. Además, en función del cultivo se examinaron sus propiedades estándares en relación con características morfológicas y de cultivo.

30 La eficacia antibacteriana se comprobó mediante difusión en el agar de la siguiente manera: los medios nutricios se fundieron, se enfriaron hasta una temperatura de 45°C y se contaminaron con las suspensiones de los cultivos de ensayo.

La carga microbiana ascendió a aprox. 1×10^7 UFC/ml.

35 En cada caso 20 ml del medio contaminado con los microbios se vertió en placas de Petri. Después se dejó consolidar el medio. En la capa del agar nutricio se habilitaron Dellen con una media de 8 mm.

El preparado Z11 a investigar se fundió a una temperatura de 60°C y en cada caso se añadieron 0,1 ml en los Dellen previamente preparados.

40 Para fines comparativos, se prepararon supositorios con 0,07% de D20 (D23) o bien 0,07% de AO o bien 0,07% de AA.

Para fines comparativos se examinaron disoluciones acuosas de sustancias de miramistina (D23) en las concentraciones correspondientes en los preparados a examinar.

Se realizaron inoculaciones y se incubaron en los termostatos en el transcurso de 24 horas a una temperatura de 35°C.

45 Después de haber transcurrido el tiempo de incubación, se midió la media de las zonas en las que los microorganismos no mostraban crecimiento alguno (zonas inhibidas). Los Dellen con el preparado se midieron en su contorno hasta una exactitud de 0,1 mm. Cada uno de los ensayos se realizó por triplicado.

Los resultados de la eficacia antibacteriana de los preparados a investigar se determinaron durante el ensayo "in vitro" mediante procedimientos de difusión y se pueden deducir de la Tabla 7.

50

Tabla 7

Denominación del preparado	Supositorios		Sustancia (miramistina)	
	Media de las zonas inhibidas, mm		Media de las zonas inhibidas, mm	
	Staphylococcus aureus	Candida albicans	Staphylococcus aureus	Candida albicans
Miramistina, disolución acuosa al 0,07%	--	--	9,6	9,0
Supositorios D23	5,6	6,1		
AA	4,3	5,2		
Z11	14,3	13,2		
AO	1,2	2,1		

A partir de la Tabla 7 se puede observar asimismo el efecto sinérgico de la composición solicitada.

5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Medicamento, incluido cloruro de bencildimetil(3-[miristoilamino]-propil)-amonio en forma de monohidrato o en forma no hidratada, caracterizado por que contiene adicionalmente dimetil(3-[miristoilamino]-propil)-aminóxido y/o dimetil(3-[miristoilamino]-propil)-amina en disolventes farmacéuticos adecuados.
- 10 2. Medicamento según la reivindicación 1, caracterizado por que contiene adicionalmente un anestésico local de la siguiente serie de hidroccloruros: lidocaína, bupivacaína, piromecaína o trimecaína en una cantidad de 0,1 - 5,0% en peso.
- 15 3. Medicamento según la reivindicación 1, caracterizado por que contiene adicionalmente cloruro sódico en una cantidad de 0,6 - 1,0% en peso.
- 20 4. Medicamento según la reivindicación 1, caracterizado por que contiene adicionalmente un agente anti-edemas de la serie xilometazolina, oximetazolina, nafazolina, fenilefrina, fenilpropanolamina o pseudoefredina en una cantidad de 0,01 - 2,0% en peso.
- 25 5. Medicamento según la reivindicación 1, caracterizado por que contiene adicionalmente un corticosteroide de la serie triamcinolona, betametasona o fluocinolona acetónida, hidrocortisona, halometasona o dexametasona en una cantidad de 0,1 - 3,0% en peso.
- 30 6. Medicamento según la reivindicación 1, caracterizado por que contiene adicionalmente antisépticos y/o preparados exterminadores de virus de la serie metronidazol, clotrimazol, cetoconazol, aciclovir o rimantadina en una cantidad de 0,01 - 5,0% en peso..
7. Medicamento según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que como disolvente orgánico contiene alcohol y/o agua.
8. Medicamento según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que como disolvente farmacéutico contiene una materia prima líquida, a modo de gel, para pomadas, lavado o sólida arbitraria de origen vegetal, animal o sintético.
9. Medicamento según una de las reivindicaciones 1 a 8, para uso en el tratamiento y la profilaxis de enfermedades inflamatorias purulentas de diversa etiología y localización.