



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2010 00976**

(22) Data de depozit: **14.10.2010**

(41) Data publicării cererii:
28.10.2011 BOPI nr. **10/2011**

(71) Solicitant:
• **UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE "CAROL DAVILA" DIN
BUCUREȘTI, STR.DIONISIE LUPU NR.37,
SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:

• **MIRON DALIA SIMONA,**
STR. ANASTASIE PANU NR.23, BL.D6,
SC.2, AP.61,
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;
• **RĂDULESCU FLAVIAN ȘTEFAN,**
STR. ANASTASIE PANU NR.23, BL.D6,
SC.2, AP.61, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B,
RO;
• **VOICU VICTOR, STR.ION NECULCE**
NR.70, SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO

(54) **FORME FARMACEUTICE SEMISOLIDE DE ADMINISTRARE LOCALĂ DE TIP GEL-EMULSIE CONȚINÂND OXICAMI**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o compoziție farmaceutică având acțiune antiinflamatoare la nivelul stratului cornos. Compoziția conform invenției este constituită dintr-o bază de compus macromolecular hidrofil, de tip poliacrilat, și derivați de celuloză în care se înglobează

0,5...1% oxicam, 0,5...5% agenți tensioactivi neionici, biocompatibili, 0,1...2% esteri de acizi grași saturați cu alcooli inferiori, și 1...5% un alcool inferior.

Revendicări: 1



39

OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI
Cerere de brevet de invenție
Nr. <u>a. 2010 00976</u>
Data depozit <u>14-10-2010</u>

Forme farmaceutice semisolide cu administrare locala de tip gel-emulsie conținând oxicami

Invenția se referă la forme farmaceutice cu administrare locală, semisolide, conținând agenți anti-inflamatori nesteroidieni de tipul oxicamilor, sub forma unor sisteme gel-emulsie, generate în prezența tensioactivilor non-ionici și a unui promotor de absorbție lipofil.

Oxicamii sunt membri reprezentativi ai clasei II a Sistemului de Clasificare Biofarmaceutică, fiind caracterizați de permeabilitate mare prin membranele fosfolipidice și solubilitate redusă în fluidele biologice, prezenta la nivelul la care se realizează administrarea [Amidon GL. și col. – Pharm. Res. 12 : 413 - 420, 1995].

În cazul administrării sistemice, profilul de distribuție este marcat de legarea puternică de proteinele plasmatică, determinând un timp de înjumătățire mare și, consecutiv, un interval mare de timp între doze consecutive. Profilul de eficacitate superior comparativ cu alți agenți anti-inflamatori nesteroidieni este dublat de reacții adverse tipice, în special la nivel gastro-intestinal. Administrarea la nivel local evită realizarea unor concentrații înalte sistemice, pe intervale largi de timp. Specificul căii de administrare percutane impune prezența la nivelul formulării farmaceutice a unor elemente care, pe de-o parte, să asigure solubilizarea substanței active în vederea favorizării procesului de transfer prin difuzie pasivă, para sau trans-celulară, iar pe de altă parte, să mențină această solubilitate post-administrare.

Frecvent, aplicarea topică a unui produs farmaceutic în care componentele active sunt dispersate la nivel molecular, este urmată rapid de pierderea unor componente cu rol de agent solubilizant, în special etanol sau uleiuri volatile (dependent de intensitatea stresului mecanic, temperatura locală, natura și raportul cantitativ al componentelor volatile etc.). Consecutiv, alterarea echilibrului termodinamic specific produsului farmaceutic determină precipitarea substanțelor medicamentoase active, cu scăderea dramatică a fracției biodisponibile și a efectului terapeutic, direct corelat cu expunerea redusă.

Totodată, structura chimică a oxicamilor prezintă grupări hidroxil implicate într-un proces de tautomerie ceto-enolică, ceea ce determină o ușoară creștere a solubilității în mediu bazic, pe fondul unui ușor caracter acid (pK_a piroxicam = 6.8 [Mihalic M. și col - Analytical Profiles of Drug Substances, 15 : 509 - 533, 1986], pK_a tenoxicam =

5.3 [Al-Obaid AM. și Mian MS. - Analytical Profiles of Drug Substances, 22 : 431 - 459, 1993]). Fenomenul este util pentru formularea produselor farmaceutice semisolide cu administrare locală, agenții macromoleculari utilizați frecvent pentru generarea matricelor hidrofile necesitând neutralizare prin adaos de hidroxid alcalin sau etanol-amine. Valoarea de pH caracteristică fluidelor biologice prezente la nivelul stratului cornos (5.4) este defavorabilă formei ionizate solubile, constituindu-se astfel într-un factor suplimentar care induce precipitarea.

Din seria oxicamilor, piroxicamul este compusul care a fost selectat de către industria farmaceutică pentru formularea de geluri, creme sau alte forme semisolide de administrare locală, cu o concentrație de 0.5 – 3% ([Miron DS. și col. – Farmacia 58 : 485 – 493, 2010]), în detrimentul celorlalți reprezentanți ai seriei (cu profil de siguranță și eficacitate similar). Solubilitatea redusă este compensată prin utilizarea unor cantități mari de alcooli inferiori biocompatibili (alcool etilic, 40 - 60 % [Chung II H. și col. – Bv. WO 9939713 A1 1999; Riahi F. și col. – Bv. KR 20000022245 A 2000]), sau polioli ([Shigenori N. și col – Bv. US 4678666 A 1987]). Pe lângă volatilitate, un alt dezavantaj pentru utilizarea alcoolilor inferiori este dată de reducerea proporțională a conținutului de apă necesară hidratării și structurării agentului macromolecular suport al formei farmaceutice, în detrimentul proprietăților de curgere. Pe de altă parte, prezența polioliilor determină reducerea cantității de apă disponibile în structura formulării, prin antrenarea suplimentară a acestora în interacțiuni de tip legături de hidrogen.

Utilizarea promotorilor de absorbție favorizează un proces de transfer rapid prin stratul cornos, însă există limitări cantitative impuse de profilul lor farmacotoxicologic. Unul din mecanismele majore de acțiune vizează alterarea integrității stratului cornos sau creșterea solubilității în fluidele de la locul de administrare, prin alterarea tensiunii superficiale sau a compoziției acestora. Izopropil-miristatul sau alți esteri ai acidului miristic, palmitic sau a altor acizi grași saturați cu alcooli inferiori se remarcă prin compatibilitatea superioară cu componentele pielii, având proprietăți emoliente și emulgatoare (demonstrate prin utilizarea lor în special în cadrul preparatelor cosmetice) [Jimenez SMM și col. – Boll. Chim. Farm. 135: 364–373, 1996]. În același timp, izopropil-miristatul este utilizat ca model experimental pentru evaluarea in-vitro a părții în și din stratul cornos, pe fondul biocompatibilității și similarității la nivelul interacțiunilor generate. Este de remarcat faptul că determinările proprii ale coeficienților de distribuție pentru piroxicam, tenoxicam și meloxicam în sisteme binare izopropil-miristat / tampon fosfat pH=5.4 50 mM au furnizat valori subunitare, dar similare sistemelor n-octanol /

tampon fosfat pH=7.2 10 mM considerate model standard in clasificarea biofarmaceutică.

Compus	LogD _{5,4} ^{Izopropil-miristat}	LogD _{7,4} ^{n-Octanol}
Meloxicam	0.58928	0.800056
Tenoxicam	0.63599	0.660998
Piroxicam	0.54841	0.749931

Astfel, includerea izopropil-miristatului, alături de cantități reduse de alcool inferior și tensioactiv (preferabil non-ionic, pentru conservarea caracterului biocompatibil al formulării) asigură, pe lângă solubilitatea adecvată a oxicamului hidro - lipofob, un transfer facilitat către și prin bariera biologică cu caracter fundamental lipidic.

Invenția de față se referă la forme farmaceutice semisolide, constituite pe baza unor compuși macromoleculari hidrofili de tip poliacrilat (carbomer) și derivați de celuloză (metil-celuloză, hidroxipropil-metil-celuloză, hidroxipropil-celuloză, hidroetil-celuloză, etil-celuloză), destinate administrării locale la nivelul stratului cornos, conținând agenți antiinflamatori nesteroidieni de tip oxicami (0.5-1%).

Combinarea a doi formatori de rețea are rolul de a asigura proprietățile reologice adecvate necesare nu doar preparării și procesării formulei, ci și complianței administrării.

Formulările descrise includ agenți tensioactivi non-ionici biocompatibili (0.5 – 5%) necesari umectării și solubilizării particulelor de substanță activă, precum și promotori de absorbție lipofili (0.1-2%), în prezența unor cantități reduse de componente alcoolice volatile (1-5%).

Prin hidratarea și structurarea separată a compușilor macromoleculari, urmate de neutralizarea amestecului, pierderea de consistență determinată de adăugarea componentelor tensioactive impuse de caracteristicile biofarmaceutice ale oxicamilor este atenuată.

Compoziția generală a formulărilor de tip gel-emulsie este redată în continuare:

Component	Cantitate (g/100g)
Oxicam	0.5
Carbomer	1.5
Derivat de celuloză	3.0
Trietanolamină	0.5
Tensioactiv non-ionic	1.0
Esteri ai acizilor grasi saturati cu alcooli inferiori	1.0
Etanol	2.5
Apa purificată	90.0

Modul de preparare

Carbomerul și derivatul de celuloză se dispersează separat în 30%, respectiv 50% din cantitatea totală de apă prevăzută în formulă, prin ușoară agitare. Dispersiile sunt stocate timp de 24 de ore la 4°C, pentru hidratare și structurare.

Cele două geluri rezultate sunt amestecate și neutralizate, prin adăugare agentului de neutralizare.

Oxicamul se dizolvă în amestecul de izopropil-miristat, tensioactiv și etanol.

Se adaugă cantitatea rămasă de apă purificată, se omogenizează până la obținerea unei emulsii omogene, care ulterior se adaugă gelului.

Gelul-emulsie rezultat se omogenizează prin agitare lentă.

Evaluarea profilului de cedare din formele farmaceutice semisolide

Pentru asumarea unei echivalențe biofarmaceutice a formulărilor descrise cu cele utilizate în prezent, în lipsa unor formulări standardizate conținând meloxicam sau tenoxicam, precum și a unui produs novator, înregistrate la autoritatea națională de reglementare în domeniu pentru piroxicam, a fost utilizat ca standard produsul referință disponibil pe piața europeană (gel hidrofil conținând 0.5% piroxicam, Miron DS. și col. – Farmacia 58 : 485 – 493, 2010)).

Condițiile experimentale au reprezentat o adaptare a opiniei grupului de experți USP Topical/Transdermal Ad Hoc Advisory Panel, stimul pentru procesul de revizuire, pentru o substanță medicamentoasă având solubilitate redusă și permeabilitate înaltă, inclusă într-o matrice de tip gel hidrofil.

Profilele de cedare generate conform acestor recomandări pot fi considerate nu numai proceduri de monitorizare a transferului de tehnologie sau de control a schimbărilor de proces, dar mai ales predicții asupra performanțelor in vivo ale produselor farmaceutice

Pentru evaluarea profilelor de difuzie a fost utilizat un sistem de șase celule de difuzie verticale statice tip Franz (Hanson Microette, Hanson Research Inc., USA), cu un volum util de aproximativ 10 ml.

Mediul receptor a fost reprezentat de un amestec hidro-alcoolic, cu un conținut de 50 % etanol absolut (biorelevanța fiind raportată anterior pentru un compus cu solubilitate similară, prin corelarea remarcabilă cu rezultatele in-vivo [Ramsey JD. și col. – Fundam. Appl. Toxicol. 23 : 230-236, 1994]).

Prepararea mediului a fost urmată de degazarea prin filtrare utilizând filtre de acetat de celuloză (diametru 46 mm, dimensiunea porilor 0.45 μm), filtratul fiind menținut sub agitare și vid de 900 mBar.

După condiționare, prin îmbibare timp de 30 de minute în mediu receptor, membranele de tip polisulfonă (Tuffryn® membrane filters, HT-450, cod: 66221; serie: T82215; Pall Life Sciences; dimensiunea porilor: 0.45 μm) au fost plasate pe rând la nivelul inelelor distanțatoare de teflon. Cavitatarea formată a fost utilizată pentru plasarea produsului farmaceutic supus studiului de difuzie.

Uniformizarea contactului dintre produsul semisolid și membrană s-a realizat prin agitare ușoară cu ajutorul unei spatule din material siliconic.

Probe de 0.5 ml au fost prelevate la 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210 și 240 de minute de la debutul testului.

Concentrațiile de oxicami au fost determinate prin utilizarea unor metode spectrofotometrice cu domeniu de liniaritate 0.05-20 μg/ml (interpolare pe curbele de calibrare preparate în mediul receptor, urmată de corectia cu factorul de dilutie), utilizând un spectrofotometru Jasco model V-530, serial no. B284660512, cu dublu fascicul.

Exemplul 1

Component	Cantitate (g/100g)
Piroxicam	0.5
Carbomer 940	1.5
Hidroxipropil-metil-celuloză	3.0
Trietanolamină	0.5
Macrogolglicerol Hidroxistearat	1.0
Izopropil-miristat	1.0
Etanol	2.5
Apa purificată	90.0

Exemplul 2

Component	Cantitate (g/100g)
Meloxicam	0.5
Carbomer 940	1.5
Hidroxipropil-metil-celuloză	3.0
Trietanolamină	0.5
Macrogolglicerol Hidroxistearat	1.0
Izopropil-miristat	1.0
Etanol	2.5
Apa purificată	90.0

Exemplul 3

Component	Cantitate (g/100g)
Tenoxicam	0.5
Carbomer 940	1.5
Hidroxipropil-metil-celuloză	3.0
Trietanolamină	0.5
Macrogolglicerol Hidroxistearat	1.0
Izopropil-miristat	1.0
Etanol	2.5
Apa purificată	90.0

Exemplul 4

Component	Cantitate (g/100g)
Piroxicam	0.5
Carbomer 940	1.5
Hidroxipropil-metil-celuloză	3.0
Trietanolamină	0.5
Macrogol 15 Hidroxistearat	1.0
Izopropil-miristat	1.0
Etanol	2.5
Apa purificată	90.0

Exemplul 5

Component	Cantitate (g/100g)
Meloxicam	0.5
Carbomer 940	1.5
Hidroxipropil-metil-celuloză	3.0
Trietanolamină	0.5
Macrogol 15 Hidroxistearat	1.0
Izopropil-miristat	1.0
Etanol	2.5
Apa purificată	90.0

Exemplul 6

Component	Cantitate (g/100g)
Tenoxicam	0.5
Carbomer 940	1.5
Hidroxipropil-metil-celuloză	3.0
Trietanolamină	0.5
Macrogol 15 Hidroxistearat	1.0
Izopropil-miristat	1.0
Etanol	2.5
Apa purificată	90.0

Exemplul 7

Component	Cantitate (g/100g)
Piroxicam	0.5
Carbomer 940	1.5
Metil-celuloză	3.0
Trietanolamină	0.5
Macrogolglicerol Hidroxistearat	1.0
Izopropil-miristat	1.0
Etanol	2.5
Apa purificată	90.0

Exemplul 8

Component	Cantitate (g/100g)
Meloxicam	0.5
Carbomer 940	1.5
Metil-celuloză	3.0
Trietanolamină	0.5
Macrogolglicerol Hidroxistearat	1.0
Izopropil-miristat	1.0
Etanol	2.5
Apa purificată	90.0

Exemplul 9

Component	Cantitate (g/100g)
Tenoxicam	0.5
Carbomer 940	1.5
Metil-celuloză	3.0
Trietanolamină	0.5
Macrogolglicerol Hidroxistearat	1.0
Izopropil-miristat	1.0
Etanol	2.5
Apa purificată	90.0

Exemplul 10

Component	Cantitate (g/100g)
Piroxicam	0.5
Carbomer 940	1.5
Metil-celuloză	3.0
Trietanolamină	0.5
Macrogol 15 Hidroxistearat	1.0
Izopropil-miristat	1.0
Etanol	2.5
Apa purificată	90.0

Exemplul 11

Component	Cantitate (g/100g)
Meloxicam	0.5
Carbomer 940	1.5
Metil-celuloză	3.0
Trietanolamină	0.5
Macrogol 15 Hidroxistearat	1.0
Izopropil-miristat	1.0
Etanol	2.5
Apa purificată	90.0

Exemplul 12

Component	Cantitate (g/100g)
Tenoxicam	0.5
Carbomer 940	1.5
Metil-celuloză	3.0
Trietanolamină	0.5
Macrogol 15 Hidroxistearat	1.0
Izopropil-miristat	1.0
Etanol	2.5
Apa purificată	90.0

Analiza profilelor de difuzie indică viteze de cedare similare pentru cei trei oxicami, probabil prin nivelarea diferențelor individuale la nivelul descriptorilor fizico-chimici. Totodată, se remarcă intervalul redus de variație pentru valoarea coeficientului de difuzie și debutul rapid al procesului. Natura duală, bifazică, a formulărilor facilitează transferul prin interfața membranară a oxicamilor către mediul hidro-alcoolic receptor.

Tabelul 1. Parametrii procesului de difuzie in-vitro

Formula	Coeficient de difuzie ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}^{1/2}$)	Lag-Time ($\text{min}^{1/2}$)	Coeficient de corelație (regresie liniară, conform legii lui Higuchi)
Exemplul 1	49.8703	1.0098	0.9988
Exemplul 2	41.4192	0.6051	0.9986
Exemplul 3	36.6242	1.7598	0.9956
Exemplul 4	42.9740	3.0135	0.9952
Exemplul 5	38.5829	0.7597	0.9974
Exemplul 6	40.8544	1.0117	0.9992
Exemplul 7	27.8847	2.1598	0.9990
Exemplul 8	30.1445	2.8801	0.9985
Exemplul 9	54.5802	0.9291	0.9972
Exemplul 10	51.8735	0.9402	0.9979
Exemplul 11	53.7526	3.0009	0.9993
Exemplul 12	45.2164	3.1914	0.9981
Referință	40.5104	-0.6455	0.9968

Profilul de cedare în fiecare din cele 12 cazuri prezentate sunt similare cu cele generate prin utilizarea produsului de referință. Având în vedere relevanța biologică a condițiilor experimentale implementate, similaritatea cinetică poate fi considerată un argument major în asumarea unei echivalențe biofarmaceutice, după administrarea topică in vivo (cu asumarea profilului de siguranță și eficacitate conturate de îndelungata utilizare terapeutică).

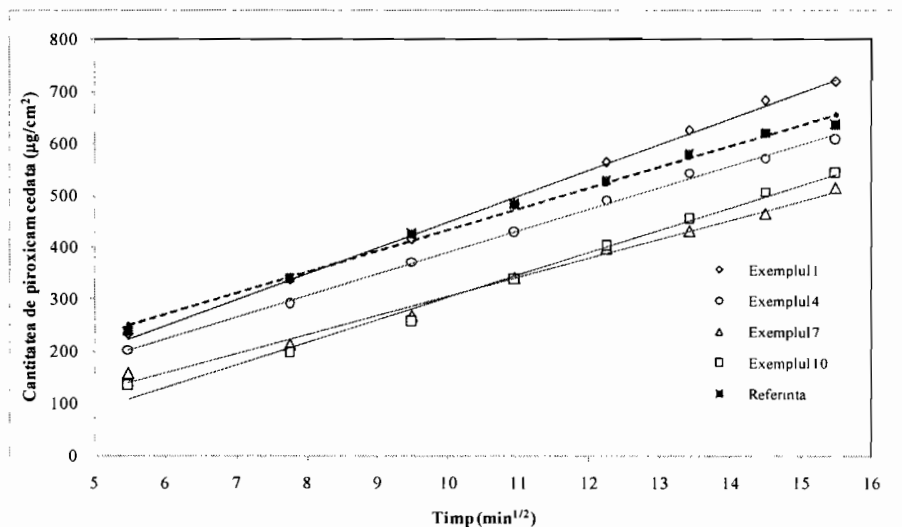


Figura 1. Profilele medii de cedare ale piroxicamului
din formularile prezentate (N=3; Exemplele 1, 4, 7, 10)

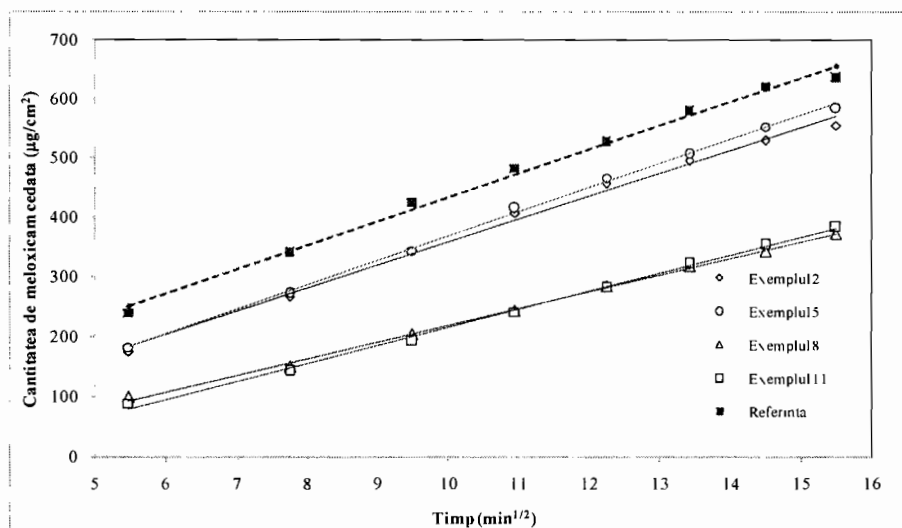


Figura 2. Profilele medii de cedare ale meloxicamului
din formularile prezentate (N=3; Exemplele 2, 5, 8, 11)

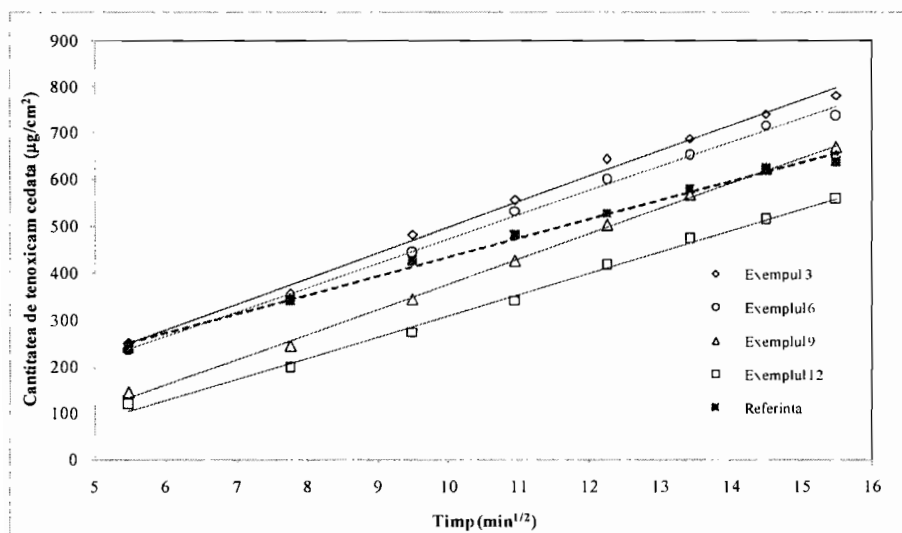


Figura 3. Profilele medii de cedare ale meloxicamului
din formularile prezentate (N=3; Exemplele 3, 6, 9, 12)

Revendicări

1. Forme farmaceutice semisolide de tip gel-emulsie cu acțiune anti-inflamatoare, constituite pe baza unor compuși macromoleculari hidrofilici de tip poliacrilat (carbomer) și derivați de celuloză (metil-celuloză, hidroxipropil-metil-celuloză, hidroxipropil-celuloză, hidroetil-celuloză, etil-celuloză), destinate administrării locale la nivelul stratului cornos, conținând piroxicam (0.5-1%), tensioactivi non-ionici biocompatibili (0.5 – 5%), esteri ai acidului miristic, palmitic sau a altor acizi grași saturați cu alcooli inferiori (0.1-2%) și cantități reduse de alcool inferior (1-5%).

2. Forme farmaceutice semisolide de tip gel-emulsie cu acțiune anti-inflamatoare, constituite pe baza unor compuși macromoleculari hidrofilici de tip poliacrilat (carbomer) și derivați de celuloză (metil-celuloză, hidroxipropil-metil-celuloză, hidroxipropil-celuloză, hidroetil-celuloză, etil-celuloză), destinate administrării locale la nivelul stratului cornos, conținând meloxicam (0.5-1%), tensioactivi non-ionici biocompatibili (0.5 – 5%), esteri ai acidului miristic, palmitic sau a altor acizi grași saturați cu alcooli inferiori (0.1-2%) și cantități reduse de alcool inferior (1-5%).

3. Forme farmaceutice semisolide de tip gel-emulsie cu acțiune anti-inflamatoare, constituite pe baza unor compuși macromoleculari hidrofilici de tip poliacrilat (carbomer) și derivați de celuloză (metil-celuloză, hidroxipropil-metil-celuloză, hidroxipropil-celuloză, hidroetil-celuloză, etil-celuloză), destinate administrării locale la nivelul stratului cornos, conținând tenoxicam (0.5-1%), tensioactivi non-ionici biocompatibili (0.5 – 5%), esteri ai acidului miristic, palmitic sau a altor acizi grași saturați cu alcooli inferiori (0.1-2%) și cantități reduse de alcool inferior (1-5%).