



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2010 01221**

(22) Data de depozit: **29.11.2010**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **29.11.2013** BOPI nr. 11/2013

(41) Data publicării cererii:
30.08.2012 BOPI nr. 8/2012

(73) Titular:

- UNIVERSITATEA "OVIDIUS" DIN CONSTANȚA, BD.MAMAIA NR.124, CONSTANȚA, CT, RO;
- UNIVERSITATEA POLITEHNICA DIN BUCUREȘTI, STR.POLIZU GHEORGHE NR.1-7, SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;
- UNIVERSITATEA DIN BUCUREȘTI, BD.MIHAIL KOGĂLNICEANU NR.36-46, SECTOR 5, BUCUREȘTI, B, RO;
- INSTITUTUL NAȚIONAL DE CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU ȘTIINȚE BIOLOGICE, SPLAIUL INDEPENDENȚEI NR.296, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;
- PRODIAGNOSTIC S.R.L., STR.FARULUI NR.30, CONSTANȚA, CT, RO

(72) Inventatori:

- NEGREANU-PÎRJOL TICUȚA, STR.SUCEAVA NR.12, BL.V 4, SC.C, ET.1, AP.48, CONSTANȚA, CT, RO;
- NEGREANU-PÎRJOL BOGDAN-ȘTEFAN, STR.SUCEAVA NR.12, BL.V 4, SC.C, ET.1, AP.48, CONSTANȚA, CT, RO;
- GURAN CORNELIA, STR.PUȚUL DE PIATRĂ NR.5, AP.4, SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;

- CĂLINESCU MIRELA, ȘOS.IANCULUI NR.53, BL.102 B, SC.B, AP.50, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;
- OANCEA ANCA, STR.PAȘCANI NR.5, BL.D 7, SC.E, ET.2, AP.45, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;
- GORUN ELENA, STR. CPT. DOBRILĂ EUGENIU NR.2, BL.H, SC.A, ET.1, AP.8, CONSTANȚA, CT, RO;
- RONCEA FLORENTINA- NICOLETA, STR.CPT.DOBRIĂ EUGENIU NR.4, BL.R 1, SC.C, AP.42, CONSTANȚA, CT, RO;
- DUMITRU FLORINA, STR.DUMBRAVA NOUĂ NR.15, BL.M 109 A, SC.A, ET.6, AP.38, SECTOR 5, BUCUREȘTI, B, RO;
- MEGHEA AURELIA, STR.OLIMPULUI NR.76, SECTOR 4, BUCUREȘTI, B, RO;
- BADEA NICOLETA, STR.LEREȘTI NR.3, BL.A 2, SC.6, ET.4, AP.88, SECTOR 5, BUCUREȘTI, B, RO;
- ȚARĂLUNGĂ GHEORGHE, STR. GUATEMALA NR.3, SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;
- SÎRBU RODICA, STR.RĂSURI NR.40 B, CONSTANȚA, CT, RO;
- MOLDOVAN LUCIA, BD.CONSTRUCTORILOR NR.24, BL.19, SC.A, ET.2, AP.13, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO

(56) Documente din stadiul tehnicii:

US 2005/0180927 A1; WO 2005/084627 A1;
CN 101310702 A

(54) **PREPARATE FARMACEUTICE, DE TIP GELURI BIOADEZIVE, PE BAZĂ DE COMPLEXȘI METALICI AI CLORHEXIDINEI, ȘI PROCEDU DE OBȚINERE A ACESTORA**



Invenția se referă la preparate farmaceutice de tip geluri bioadezive, pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei, și la un procedeu de obținere a acestora, care sunt destinate domeniului sănătății umane și veterinare, după caz, privind acțiunea dezinfectantă și antimicrobică, putând fi utilizate pentru tratamentul tegumentelor și mucoaselor, ca germostop dermatologic, pentru igiena cavității bucale.

În ultimii ani există o preocupare și o cerere crescută de realizare de agenți antimicrobieni frecvent comercializați, ca principali ingrediente activi alături de alcooli, iod, iodoform, hexaclorofen fiind și clorhexidina (CHX). CHX este activă împotriva bacteriilor Gram pozitive și mai puțin activă împotriva bacteriilor Gram negative, fungi, și specii de *Proteus*; are activitate numai împotriva unor tipuri de virusuri (hepatită, herpes simplex, HIV, citomegalovirus și virus respirator). CHX - activitate redusă împotriva micobacteriilor și nulă pentru endospori și chisturi ale protozoarelor. CHX acționează asupra: membranei celulare provocând distrugerea acesteia și pierderea materialului intracelular, inhibiția respiratorie și coagularea citoplasmatică.

Clorhexidina (DCI) este o bază tare cu solubilitate redusă în apă. Pentru creșterea solubilității în apă, CHX formează săruri cu acizi: gluconic (CHX-digluconat 20 g/100 mL, CHX-acetat 1,9 g/100 mL) [US 2006/0051385 A1].

În ceea ce privește natura ionilor metalici utilizați drept centre de coordonare, un număr important de studii vizează complecși ai metalelor cu relevanță biologică semnificativă, cum sunt zincul, cuprul și argintul. Dintre acțiunile biologice specifice acestor ioni metalici, interesul maxim a fost suscitată de activitatea antimicrobiană și cicatrizantă a acestora [Bryan Greener, *Antimicrobial biguanide metal complexes*, J. Pharmaceutical Sciences, 69(2), 215-217, 2006], [Farrington, K. L., Morrow, L.E., *Antimicrobial Metals: A Nonantibiotic Approach to Nosocomial Infections - Silver and copper may prove key in preventing a problem that kills nearly 88.000 per year, 2005, www.rxmed.com/monographs*]. Este cunoscută combinația complexă a Ag(I) cu sulfodiazina, polimer de coordonare în care ionul Ag⁺ este pentacoordinat, un agent antibacterian mult mai eficient comparativ cu ligandul liber, împotriva unor tulpini bacteriene, cum ar fi *Pseudomonas aeruginosa* și *Staphylococcus aureus* [US 20030035848 A1/2003], [US 2002/0072480 A1].

Preparatele farmaceutice de tip geluri bioadezive cu activitate antimicrobiană, propuse în cadrul brevetului, destinate exercitării acțiunii dezinfectante a complecșilor metalici printr-un efect sinergic datorat reunirii acțiunii antibacteriene și antifungice a clorhexidinei și a derivaților săi cu cea a ionilor metalici Zn, Cu și Ag, concomitent cu creșterea eficacității terapeutice, se pot utiliza pentru igiena cavității bucale.

Capacitatea antibacteriană a ionilor de argint este corelată cu starea de oxidare și este dovedit faptul ca ionii de argint în stări de oxidare II și III au o acțiune antibacteriană mai bună/măi eficientă și mai puternică decât Ag(I). Totuși, AgNO₃ și alți complecși, cum ar fi Ag(I)-sulfadiazina sunt agenți antibacterieni eficienți cu Ag(I). Un complex Ag(III)-CHX sub formă nanocristalină - sintetizat prin tehnica microemulsiei inverse - a prezentat activitate antibacteriană puternică pe bacterii Gram-pozitive (*Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228), *Propionibacterium acnes* (ATCC 6919)) și Gram-negative (*Acinetobacter calcoaceticus* (ATCC 23055), *Citrobacter freundii* (ATCC 6750), *Klebsiella pneumonia* (ATCC 10031), și *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853)) și pe tulpini rezistente la metilicilinade *Staphylococcus aureus*. Concentrațiile inhibitorii minime (MIC) ale complexului Ag(III)-CHX au fost mult mai mici decât cele ale ligandului liber, (clorhexidina bază, AgNO₃ și Ag(I) -

sulfadiazina [Synthesis of Highly Antibacterial Nanocrystalline Trivalent Silver Polydiguamide, Sukdeb Pal, Eun Jeong Yoon, Yu Kyung Tak, Eung Chil Choi, and Joon Myong Song, J. AM. CHEM. SOC. 2009,131,16147-16155].	1
Complecși ai clorhexidinei cu Ag(III) au fost obținuți sub formă de compoziții stabile la temperatura ambiantă, compatibile cu materialele utilizate ca substrat în dispozitivele medicale, și au fost utilizate în tratamentul sau profilaxia infecțiilor microbiene (bacteriene) [US WO 2007/000590 A1], [US 2006/0051385 A1].	3
Acțiunea antimicrobiană a unor astfel de complecși CHX-Ag(III) este superioară celei a ligandului liber sau a ionului Ag(I) în compuși AgNO ₃ sau Ag(I)-sulfadiazina, utilizați deja în tratamentul clinic al infecțiilor bacteriene. Articole destinate uzului medical (instrumentar cu pelicula antiseptică, e.g. sonde de inhibare - evitarea infecțiilor nosocomiale, pansamente antimicrobiene bioadezive) produse prin impregnarea cu CHX-Ag(III) (prin imersare în soluția de complex) sau prin acoperirea cu CHX-Ag(III) pulbere pot fi păstrate perioade îndelungate (câțiva ani) la presiunea și temperatura ambiantă în ambalaje sterile tradiționale. CHX-Ag(III) dispersat prin amestecare mecanică în IntraSite Gel (Smith&Nephew Medical Ltd.) conduce la obținerea unui hidrogel stabil chimic cu acțiune antimicrobiană față de <i>Staphylococcus aureus</i> (zona de inhibiție = 6,4 mm), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (zona de inhibiție = 5,4 mm) [US 2002/0072480 A1], [US WO 2007/000590 A1].	5
Complecși ai CHX cu Ag(I) și Ag(II): [Ag(CHX)] ⁺ și [Ag(CHX)] ²⁺ au prezentat activitate antibacteriană superioară și viteze letale mai mari în comparație cu clorhexidina și AgNO ₃ și pot reprezenta o nouă generație/clasă de agenți antibacterieni în tratamentul rănilor. Acești complecși [Ag(CHX)](NO ₃) și [Ag(CHX)](NO ₃) ₂ au fost sintetizați prin precipitare din soluții apoase neutre sau slab acide (H ₂ SO ₄ , 2N) de clorhexidină (CHX) și AgNO ₃ . Complexul [Ag(CHX)](NO ₃) ₂ cu Ag(II) a fost obținut în 2 etape: oxidarea Ag(I) din soluția CHX:AgNO ₃ cu sodiu persulfat (Na ₂ S ₂ O ₈), formarea complexului CHX:Ag(II) [Metallopharmaceuticals based on silver(I) and silver(II) polydiguamide complexes: activity against burn wound pathogens, Pal S, Yoon EJ, Park SH, Choi EC, Song JM, J Antimicrob Chemother. 2010;65(10):2134-40]. Activitatea antibacteriană a acestor complecși a fost stabilită prin determinarea concentrațiilor MIC și MBC pe 4 bacterii Gram-pozitive și pe 4 bacterii Gram-negative: <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> . Concentrațiile MIC pentru complecșii [Ag(CHX)] ⁺ și [Ag(CHX)] ²⁺ au fost mult mai scăzute decât cele ale clorhexidinei, AgNO ₃ și complexului Ag-sulfadiazină. Vitezele letale/biocide? ale complecșilor [Ag(CHX)] ⁺ și [Ag(CHX)] ²⁺ pe bacteriile testate au fost de 2-8 ori mai mari decât cele corespunzătoare clorhexidinei sau AgNO ₃ la concentrații egale cu MIC sau de 4 ori mai mari decât aceasta.	7
În studiile clinice, produsele de îngrijire orală (pasta de dinți, ape de gură) ce conțin amestecuri clorhexidină: Zn(II) s-au dovedit mult mai eficiente în controlul formării plăcii dentare, gingivitei și a compușilor cu sulf volatili din cavitatea bucală (i.e. respirație mirositoare, halenă) decât produsele care au în componență doar clorhexidină.	9
Apa de gură cu CHX este extensiv utilizată ca adjuvant în tratamentul periodontitei și există studii preliminare care arată că CHX inhibă numeroase activități glicozidice și proteolitice ale bacteriilor orale, e.g. <i>P. gingivalis</i> [Inhibition of Porphyromonas gingivalis proteinases (gingipains) by chlorhexidine: synergistic effect of Zn(II), C. A. Cronan, J. Potempa, J. Travis, J. A. Mayo, Oral Microbiology Immunology 2006: 21: 212-217]. Activitățile enzimelor răspunzătoare de durerea gingivală lys (Kgp) și arg (2 forme, RgpB și HrgpA) au fost măsurate în prezența unor concentrații variabile de CHX și în prezența	11

amestecului CHX:Zn. Constantele de inhibiție (K_i) au fost determinate în ambele cazuri. RgpB, HrgpA și Kgp au fost inhibitate de clorhexidina cu K_i cu valori în domeniul micromolar. Pentru RgpB și HrgpA, efectele inhibitorii ale CHX au fost potentate de 30 de ori la adăugarea Zn(II). Interacția CHX-Zn(II) determină un efect sinergic în inhibarea HrgpA și RgpB. Pentru Kgp, efectele Zn(II) și CHX în activitatea de inhibiție au fost antagonice.

Ionii de zinc și clorhexidina prezintă un efect inhibitoriu sinergic asupra creșterii *in vitro* a *S. sobrinus* și *S. sanguis*. Efectele asupra plăcii bacteriene au fost determinate pentru 8,0 mM, 0,44 mM CHX și a combinării celor două, mai eficientă combinația [E. Gierstein, A. A. Scheie, G. Rolla, *Scandinavian Journal of Dental Research*, 1988, 96(6), 541-550].

Ionii de zinc, clorhexidina (CHX) și clorura de cetilpiridiniu sunt compuși cunoscuți pentru inhibarea compușilor volatili pe bază de S (VCS). Ionii de zinc la concentrația de 1% au un gust neplăcut, este de dorit să fie eficienți la concentrații mai mici.

CHX are gust neplăcut la 0,2%. Zn are cel mai bun efect anti-VCS în concentrația de 1%, 1 h, CHX are același efect la 0,2%, în 3 h [A. Young, G. Jonski, G. Rolla, *European Journal of Oral Sciences*, 2003, 111(5), 400].

Cuprul este un metal de interes clinic, metal esențial în nutriția umană și are toxicitate redusă.

Clorhexidina și Cu^{2+} , soluții de 1,1 mM au fost folosite în experimente vizând reducerea plăcii bacteriene. Clorhexidina, în concentrația 1,1 mM, este mai eficientă decât Cu^{2+} [S. M. Waler, G. Rolla, *Scandinavian Journal of Dental Research*, 1982, 90(2), 131-133].

Complecși pe bază de CHX-I, se regăsesc în următoarele formulări: [GB 1128833/1966] și [PEP 1340490 B1/2003], colutoriu pe bază de clorhexidină, sub formă de soluție pentru igiena orală bazată pe clorhexidină și acid ascorbic, care nu are ca efect secundar pigmentarea dinților. La soluția de clorhexidină și acid ascorbic (cu rol de reducere a Fe^{3+} la Fe^{2+} , împiedicarea reacțiilor Maillard) se adaugă sodiu metabisulfid care are rolul de a stabiliza acidul ascorbic (împiedicarea oxidării acestuia) în soluție apoasă. Cu citrat de sodiu pH-ul colutorului este păstrat la valori: 5,7-6,3, domeniu în care activitatea clorhexidinei este maximă.

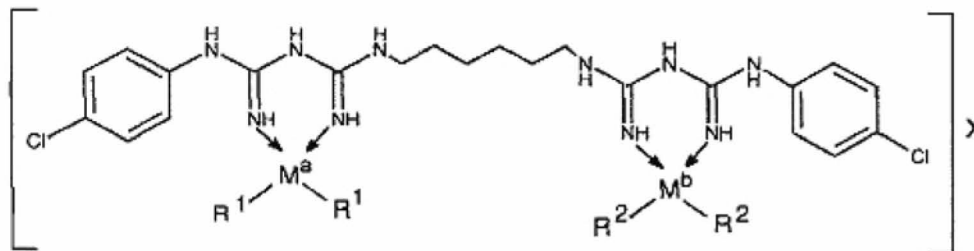
Alte brevete ce conțin compuși pe bază de clorhexidină [WO 03/096999 A1], Formulări pentru mascarea gustului neplăcut (compoziția 1,4% wt. NaF, 4,3% wt. clorhexidină acetat, 14,3% aspartam, 74,0-74,3% celuloză microcristalină, 5,7% polioxi-tilenglicol 4000, 0,0-0,3% ulei de mentă; [WO 03/084461 A2], Formulări orale ce conțin clorhexidină sau săruri (digluconat, diacetat, diclorhidrat), sare de zinc, gluconat de zinc și agent de mascare/aromatizare - zaharină sau sare a zaharinei; [US 2005/0191247 A1], complecși ai clorhexidinei cu săruri de Cu^{2+} și Zn^{2+} , sunt prezente în concentrații 1%, 0,5%, 0,1%, cel puțin 0,01%.

În prezent se produc și se comercializează un număr însemnat de medicamente antiseptice care conțin ca substanță activă clorhexidina, administrate sub formă de soluții, ape de gură sau geluri, pentru uz extern, ca OTC [1], **Agenda Medicală, Editura Medica, București, 2009, Memomed, Ediția 15, Editura Minesan și Editura Universitară, 2009, în:**

1. Afecțiuni oro-dentare, protetică-ortodonție (Corsodyl Mint Mouthwash soluție - SmithKline Beecham/Anglia; Corsodyl gel - SmithKline Beecham/Anglia; Klorhexidin Dental soluție - ACO; Plack out soluție - Santa/Grecia; Plack out gel - Santa/Grecia; Peridex - Procter & Gamble Comp.; Dentosmin-P - Arzneimittelwerk/Germania; Trachisan-Engelhard/Germania);

2. Afecțiuni cutanate, ginecologice și antisepsia suprafețelor (Betagin - Biofarm S.A./Romania; Chlorhexidine-Gifrer Barbezat/Franta; Chlorhexidine gluconat - Ferrosan; Clorhexidin - Biofarm S.A./Romania; Clohexin-A, -B, -C- Pharma Labor/Romania; Desmanol - Schulke Mayr/Germania; Hibiscrub - Zeneca LtdVAnglia; Hibitane - ICI-Zeneca/Anglia; Septofort - Pharmavit).	1
Dezavantajele sau limitele clorhexidinei prezente ca principiu activ în actualele preparate farmaceutice comercializate sunt:	3
Transformarea ligandului într-o formă hidrosolubilă. CHX (baza liberă) este insolubilă în apă și există doar la $pH > 12$. CHX este folosită ca sare a unor acizi organici: CHX diacetat, CHX diclorhidrat, CHX digluconat. Totuși, posibilitatea unor interacții nedorite a ionului metalic cu alte specii organice sau anorganice sau coprecipitarea face din aceste specii - surse nu foarte potrivite de ligand CHX. Întrucât valorile pK_a pentru CHX (2,2 și 10,3) arată că CHX este diprotonată pe întreg domeniul de valori corespunzătoare pH -ului fiziologic, solubilizarea acesteia se poate ușor realiza prin tratarea cu H_2SO_4 diluat și transformarea în $CHX^{2+} \cdot 2(HSO_4^-)$.	5
Limitările clorhexidinei prezente ca principiu activ în actualele forme farmaceutice comercializate, constau în obținerea de forme farmaceutice lichide (ape de gură) care permit o scădere a concentrației clorhexidinei la nivelul cavității orale prin diluare rapidă cu salivă, reacții adverse, limitarea activității antimicrobiene ca și durata efectului terapeutic.	7
Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în prezentarea de preparate farmaceutice de tip geluri bioadezive pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei pentru tratamentul tegumentelor și mucoaselor, ca germostop dermatologic și un procedeu de obținere a acestora.	9
Preparatele farmaceutice de tip geluri bioadezive pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei, conform invenției, înlătură dezavantajele de mai sus, prin aceea că sunt constituite din 0,05...0,15% complecși metalici ai clorhexidinei, 90...100% gel de hidroxipropilmetilceluloză 2% sau 4%, 1...5% sorbitol, 0,05...0,1% ulei volatil de mentă, 0,05...1% EDTA Na_2 , 0,05...0,1% amestec nipaesteri, procentele fiind în greutate.	11
Procedeul de obținere a preparatelor farmaceutice de tip geluri bioadezive pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei conform invenției, înlătură dezavantajele de mai sus prin aceea că se umectează hidroxipropilmetilceluloză 1000 cu apă caldă, timp de 30 min, se triturează și după răcire se adaugă restul de apă răcită, soluția conservantă în care s-a dizolvat sarea disodică a acidului etilendiaminotetraacetic, soluția de sorbitol 70% se lasă la rece la 0 - 4°C timp de 24 h, când se obține o masă translucidă, în care se adaugă complecșii metalici ai clorhexidinei, prin agitare și se încorporează la final uleiul de mentă în picături și se supun controlului calitativ, în care se determină proprietățile organoleptice, pH -ul, omogenitatea, capacitatea de etalare extensiometrică și capacitatea de penetrare, se condiționează în cutii de aminoplast și se depozitează la loc răcoros, ferit de lumină.	13
Prin aplicarea invenției, se obțin următoarele avantaje:	15
- formularea de geluri bioadezive folosind ca ligand complexul diclorhidratului de clorhexidină cu săruri metalice de Cu (II) și Zn (II) permite prelungirea acțiunii terapeutice;	17
- forma farmaceutică se încadrează în parametrii de calitate oficiali;	19
- activitatea antimicrobiană evaluată <i>in vitro</i> a evidențiat potențarea activității față de clorhexidină diclorhidrat și sărurile metalice propriu-zise.	21
Prin asocierea clorhexidinei și a sărurilor acesteia, cu ioni metalici cu activitate farmacologică proprie (antibacteriană, antifungică, cicatrizantă, antiinflamatoare) în compuși cu proprietăți dezinfectante și antimicotice, se pot elimina problemele generate de utilizarea CHX libere. Complecșii metalici ai clorhexidinei ca agenți antimicrobieni au structura	23

corespunzătoare formulei generale:



și formula chimică $[M^a M^b (CHX)(R^1)_2 (R^2)_2] \cdot X$,

în care

M^a și M^b sunt identici sau diferiți, și sunt aleși dintr-un grup constând dintre Cu, Zn și Ag;

R^1 sunt fiecare Cl sau împreună CH_3COO

R^2 este ales dintr-un grup constând dintre CH_3COO și Cl sau absent;

X = este ales dintr-un grup constând dintre $2NO_3 \cdot 2C_2H_5OH$, $2Cl$, $2NO_3$ și $2C_2H_5OH$;

Într-un prim aspect al invenției, preparatele farmaceutice de tip geluri bioadezive pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei cresc contactul preparatului cu mucoasa bucală, respectiv cale topică, respectiv prelungirea acțiunii terapeutice, precum și posibilitatea folosirii de noi compuși neutilizați în terapeutică, activi *in vitro* la concentrații mai mici comparativ cu sărurile de clorhexidină folosite;

Într-un alt aspect al invenției, preparatele farmaceutice de tip geluri bioadezive pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei elimină reacțiile adverse (dermatite iritante de contact -CHX liberă) și minimizează efectele secundare (gingivite descumative, decolorarea dinților și a limbii, alterarea gustului, alergii care pot conduce la șoc anafilactic).

Într-un alt aspect al invenției, sunt descrise formulări/compoziții farmaceutice care să aibă o solubilitate în medii apoase superioară concentrației minime inhibitorii (MIC) a organismului tratat;

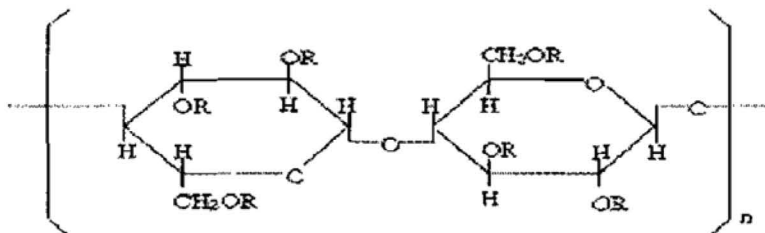
Într-un alt aspect al invenției, este descrisă alegerea excipienților astfel încât să se evite formarea complecșilor insolubili CHX-excipient anionic;

Într-un alt aspect al invenției, preparatele farmaceutice sunt stabile chimic în domeniul de $pH = 5,5 - 7$, domeniul de eficacitate maximă al CHX;

Într-un alt aspect al invenției, este descrisă evitarea contaminării produsului în procesul de sinteză - pentru păstrarea activității biologice nealterate.

S-au formulat geluri bioadezive pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei, folosind ca polimer mucoadeziv, un derivat al metilcelulozei, respectiv hidroxiopropil-metilceluloza (HPMC (Hypromellose) U.S.P. propilenglicoleter al metilcelulozei).

În funcție de gradul de substituție al grupărilor ($-OCH_3$) metoxi și hidroxiopropil, HPMC cu viscozitatea 4000 mPa.s prezintă un tip de substituție 2208 la care corespund % grupări metoxi (minimum 19% și maximum 24%), grupări hidroxiopropoxi- (minimum 4%, maximum 12%).



Structura generală a eterului de celuloză. HPMC folosit, care conține substituenți metoxi (CH_3-O-) sau hidroxiopropoxi ($CH_3CHOHCH_2-O-$)

Aceste proprietăți împreună cu repartizarea greutatei moleculare a eterilor celulozei, recomandă HPMC pentru folosire la formularea comprimatelor cu eliberare controlată a unei arii medicamente cu diferite solubilități și doze.

Datorită structurii neionice, hidrosolubile a polimerilor este semnificativ redusă posibilitatea de interacțiuni chimice sau de complexare cu alți componenți din formularea preparatului și matricile permit eliberarea substanței active independent de pH. HPMC e stabilă într-un interval larg de pH și e rezistentă la degradare enzimatică.

Hidroxipropilmetilceluloza cu denumirea comercială de Methocel, utilizată în matricele hidrofile (E.R.) folosește două tipuri de substituenți chimici, notați cu 'E' sau 'K'. Polimerii Methocel sunt clasificați în funcție de viscozitate (în cPs) în soluție apoasă 2% la 20°C. Viscositatea HPMC variază în formulări de la 50 la 100000 cPs la 20°C și includ Methocel E50. Specificarea substituiților și gradelor de viscozitate sunt detaliate în tabelul 1.

Tabelul 1

Sorturi comerciale de hidroxipropilmetilceluloză

Produs	Procent de substituție la gruparea metoxi	Procent de substituție la gruparea hidroxipropoxi	USP	Grade de viscozitate (cPs)
Methocel E (hidroxipropilmetilceluloză)	28-30	7-12	2910	3, 5, 6, 15, 50, 4000, 10000
Methocel K (hidroxipropilmetilceluloză)	19-24	7-12	2208	3, 100, 4000, 15000, 100000

Hidroxipropilmetilceluloza este eterul propilenglicolic al metilcelulozei, care prezintă o serie de avantaje față de metilceluloză: se dizolvă mai repede și complet în apă, formând hidrogeluri mai transparente decât cele de metilceluloză.

Polimerul are un punct de gelificare superior metilcelulozei. Soluția 2% de 4 hidroxipropilmetilceluloză 500 gelifică la 65°C, spre deosebire de metilceluloza 4500, care gelifică la 50°C.

Hidroxipropilmetilceluloza 1000 se umectează cu apă caldă timp de 30 min, se triturează. După răcire, se adaugă restul de apă, răcită, soluția conservantă în care s-a dizolvat sarea disodică a acidului etilendiaminotetraacetic, soluția de sorbitol 70% (exemplul 2), se lasă la 0-4°C, timp de 24 h. Se obține o masă translucidă, în care se adaugă principiul activ, complexul metalic al clorhexidinei, prin agitare și se încorporează la final uleiul de mentă în picături.

După preparare, gelurile bioadezive obținute se supun controlului calitativ, în care s-au determinat atât proprietățile organoleptice, pH-ul, omogenitatea, capacitatea de etalare (capacitatea extensiometrică) și capacitatea de penetrare, conform F.R. X, F.E. VI, se condiționează în cutii de aminoplast și se depozitează la loc răcoros, ferit de lumină.

În continuare se prezintă 2 exemple nelimitative de realizare a invenției, în legătură cu tabelul 2 și cu figura care reprezintă schema tehnologică a procedurii de obținere a preparatelor farmaceutice tip geluri bioadezive pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei.

Exemplul 1. 96 g hidroxipropilmetilceluloză 1000 se umectează cu apă caldă timp de 30 min, se triturează și după răcire se adaugă 2 g de apă răcită, 1 g soluție conservantă în care s-au dizolvat 0,05 g sare sodică a acidului etilendiaminotetraacetic, 1 g soluție de

RO 127726 B1

sorbitol 70%, se lasă la rece la 0... 4°C timp de 24 h, când se obține o masă translucidă, în care se adaugă 0,05 g complecși metalici ai clorhexidinei, prin agitare și se încorporează la final 0,1 g ulei de mentă în picături, se supun controlului calitativ, în care se determină proprietățile organoleptice, pH-ul, omogenitatea, capacitatea de etalare extensometrică și capacitatea de penetrare, se condiționează în cutii de aminoplast și se depozitează la loc răcoros, ferit de lumină.

Exemplul 2: 90 g hidroxipropilmetilceluloză 1000 se umețează cu apă caldă timp de 30 min, se triturează și după răcire se adaugă 7,25 g de apă răcită, 1 g soluție conservantă în care s-au dizolvat 0,1 g sare sodică a acidului etilendiaminotetraacetic, 1,5 g soluție de sorbitol 70%, se lasă la rece la 0...4°C timp de 24 h, când se obține o masă translucidă, în care se adaugă 0,15 g complecși metalici ai clorhexidinei, prin agitare și se încorporează la final 0,05 g ulei de mentă în picături, se supun controlului calitativ, în care se determină proprietățile organoleptice, pH-ul, omogenitatea, capacitatea de etalare extensometrică și capacitatea de penetrare, se condiționează în cutii de aminoplast și se depozitează la loc răcoros, ferit de lumină.

Tabelul 2

Exemple nelimitative de realizare a invenției

COMPONENTE	Exemplul (g%)	
	1	2
Diclorhidrat de 1,1'- hexameten-bis-[5-(4-clorfenil) biguanid] cupru și zinc	0,05-0,15 %	0,05-0,15 %
Hidrogel de hidroxipropilmetilceluloza 1000, 2%	96- 100%	-
Hidrogel de hidroxipropilmetilceluloza 1000, 4%	-	90-100%
Sorbitol 70%	-	1,5%
Ulei de mentă	0,1	0,05
p-hidroxibenzoat de propil -p-hidroxibenzoat de metil (1:3)	1	1
Sarea disodică a acidului etilendiaminotetraacetic	0,05	0,1
Apa purificată a.d.	100	100

Se obțin preparate farmaceutice de tip geluri bioadezive conform invenției, cu caracteristicile fizico - chimice din tabelul 3.

Tabelul 3

Caracteristici fizico - chimice ale preparatelor farmaceutice de tip geluri bioadezive pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei

Caracteristica	Rezultate
Examen organoleptic	masă translucidă, de culoare bleu, gust dulce, miros caracteristic
Omogenitate	aspect omogen fără bule de aer, picături sau aglomerări de particule
pH	4,5-6,25
Capacitatea de etalare	100- 1500 mm ²
Capacitatea de penetrare	10-20 mm

Procedeul de obținere a preparatelor farmaceutice de tip geluri bioadezive conform invenției, constă în următoarea schemă tehnologică prezentată în Figura 1.	1
În urma studiului efectuat privind activitatea antimicrobiană, s-a observat că preparatele farmaceutice de tip geluri bioadezive ce conțin complexii metalici pe bază de clorhexidină, prezintă activitate antimicrobiană crescută față de tulpinile microbiene <i>Staphylococcus aureus</i> (diametrul de inhibiție 1 - 17 mm), <i>Escherichia coli</i> (diametrul de inhibiție 1 - 9 mm) și <i>Candida albicans</i> (diametrul de inhibiție 1 - 8 mm) comparativ cu liganzii organici și combinațiile complexe din care au fost obținute.	3 5 7
Preparatele farmaceutice cu aplicare pe mucoasa orofaringiană pe bază de complexi metalici ai clorhexidinei, condiționate sub formă de geluri bioadezive au fost testate <i>in vitro</i> în culturi de fibroblaste. Pentru testarea efectului compușilor studiați asupra celulelor s-au analizat viabilitatea celulară (prin metoda cu MTT) și morfologia celulară. Citotoxicitatea a fost testată prin metoda extractului (în cazul produselor condiționate sub formă solidă), luând în lucru mai multe concentrații ale extractelor și mai multe grade de diluție ale produselor sub formă de soluție. Rezultatele obținute au demonstrat un pronunțat efect citotoxic al produselor în forma în care au fost obținute, comparativ cu proba martor de celule. La concentrații mai mici de 1 mg/mL de produs condiționat sub formă de geluri bioadezive, nu s-au mai observat efecte de modificare a morfologiei fibroblastelor, acestea având o viabilitate de peste 95% după 24 h de cultivare în prezența respectivelor extracte.	9 11 13 15 17 19
Testarea activității antioxidante a preparatelor farmaceutice de tip geluri bioadezive pe bază de complexi metalici ai clorhexidinei conform invenției, prin metoda chemiluminiscentei, a evidențiat că acestea prezintă valori ale activității antioxidante în domeniul 50-95%, ceea ce le indică drept agenți antioxidanți eficienți.	21 23

Revendicări

1

3

5

7

1. Preparate farmaceutice de tip geluri bioadezive pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei, **caracterizate prin aceea că** sunt constituite din 0,05...0,15% complecși metalici ai clorhexidinei, 90...100% gel de hidroxipropilmetilceluloză 2% sau 4%, 1...5% sorbitol, 0,05...0,1% ulei volatil de mentă, 0,05...1% EDTANa₂, 0,05...0,1% amestec nipaesteri, procentele fiind în greutate.

9

11

2. Preparate farmaceutice, conform revendicării 1, **caracterizate prin aceea că** se prezintă sub formă masă translucidă, omogenă, fără aglomerări de particule, bule de aer, de culoare bleu, cu gust dulce, miros caracteristic, topice de uz extern, prezintă activitate antimicrobiană și antioxidantă, având acțiune dezinfectantă și antimicotică, sunt biocompatibile, au toxicitate redusă sau neglijabilă și nu sunt factori poluanți ai mediului.

13

15

17

19

21

3. Procedeu de obținere a preparatelor farmaceutice de tip geluri bioadezive pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei, definite în revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că** se umectează hidroxipropilmetilceluloză 1000 cu apă caldă timp de 30 min, se triturează și după răcire se adaugă restul de apă răcită, soluție conservantă în care s-a dizolvat sarea disodică a acidului etilendiaminotetraacetic, soluția de sorbitol 70%, se lasă la rece la 0-4°C timp de 24 h, când se obține o masă translucidă, în care se adaugă complecși metalici ai clorhexidinei, prin agitare și se încorporează la final uleiul de mentă în picături și se supun controlului calitativ, în care se determină proprietățile organoleptice, pH-ul, omogenitatea, capacitatea de etalare extensiometrică și capacitatea de penetrare, se condiționează în cutii de aminoplast și se depozitează la loc răcoros, ferit de lumină.

