



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2010 01224

(22) Data de depozit: 29.11.2010

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

(71) Solicitant:

- UNIVERSITATEA "OVIDIUS"
CONSTANȚA, BD. MAMAIA NR.124,
CONSTANȚA, CT, RO;
- UNIVERSITATEA POLITEHNICĂ
BUCUREȘTI, STR. POLIZU NR. 1-7,
BUCUREȘTI, B, RO;
- UNIVERSITATEA DIN BUCUREȘTI,
BD. M. 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.V4, SC.C, ET.1,
AP.48, CONSTANȚA, CT, RO;
- NEGREANU-PÎRJOL BOGDAN ȘTEFAN,
STR.SUCEAVA NR.12, BL.V4, 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.102B, SC.B, AP.50, SECTOR 2,
BUCUREȘTI, B, RO;

- OANCEA ANCA, STR.PAȘCANI NR.5,
BL.D7, 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.R1,
SC.C, AP.42, CONSTANȚA, CT, RO;
- DUMITRU FLORINA,
STR.DUMBRAVA NOUĂ, NR.15, BL.M109A,
SC.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.A2, 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.40B,
CONSTANȚA, CT, RO;
- MOLDOVAN LUCIA,
BD. CONSTRUCTORILOR NR.24, BL.19,
SC.A, ET.2, AP.13, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO;
- MIREA MARIOARA, BD.TOMIS NR.338,
BL.C1, SC.A, AP.16, CONSTANȚA, CT, RO

(54) PREPARATE FARMACEUTICE DE TIP CREME, PE BAZĂ DE
COMPLECȘI METALICI AI CLORHEXIDINEI ȘI PROCEDEU
DE OBȚINERE A ACESTORA

(57) Rezumat:

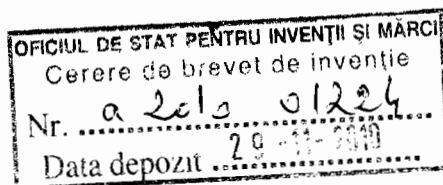
Invenția se referă la un preparat farmaceutic de tip cremă, cu acțiune antimicrobiană, antifungică, antiinflamatoare și cicatrizantă, și la un procedeu pentru obținerea acestuia. Produsul conform invenției cuprinde 0,01...0,1% complecși metalici ai clorhexidinei cu Cu(II), Zn(II) și Ag(I), în asocieri cu excipienți uzuali. Proce-

deul conform invenției constă din emulsionarea la cald a materiilor prime cântărite, triturarea până la răcire și condiționarea produsului finit.

Revendicări: 3
Figuri: 1

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).





24

DESCRIEREA INVENȚIEI

Invenția de față se referă la preparate farmaceutice de tip creme pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei și la un procedeu de obținere a acestora. Preparatele farmaceutice topice pentru uz extern de tip creme, sunt destinate domeniului sănătății umane și veterinare după caz, privind acțiunea dezinfectantă și antimicrobică, putând fi utilizate pentru tratamentul tegumentelor ca germostop dermatologic.

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 (hepatita, herpes simplex, HIV, citomegalovirus și virus respirator). CHX – activitate redusă împotriva micobacteriilor și nula 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 baza tare cu solubilitate redusă în apă. Pentru creșterea solubilității în apă, CHX formează săruri cu acizi: gluconic (CHX-diguconat 20g/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 creme 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 tratamentul tegumentelor ca germostop dermatologic de uz veterinar.

Capacitatea antibacteriană a ionilor de argint este corelată cu starea de oxidare și este dovedit faptul că 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 nanocrystalină – 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 metilina de *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 Polydiguanide, Sukdeb Pal, Eun Jeong Yoon, Yu Kyung Tak, Eung Chil Choi, and Joon Myong Song, *J. AM. CHEM. SOC.* 2009, 131, 16147–16155].



Complecși ai clorhexidinei cu Ag(III) au fost obtinuti sub forma de compozitii stabile la temperatura ambianta, compatibile cu materialele utilizate ca substrat in dispozitivele medicale, si au fost utilizate in tratamentul sau profilaxia infectiilor microbiene (bacteriene) [US WO 2007/000590 A1], [US 2006/0051385 A1].

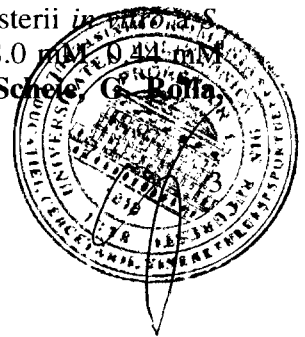
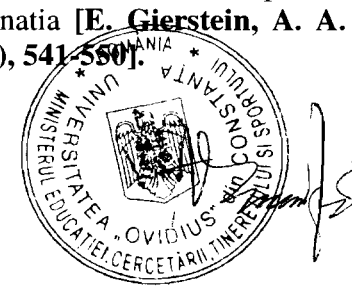
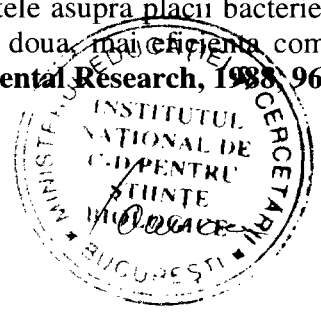
Actiunea antimicrobiana a unor astfel de complecși CHX-Ag(III) este superioara celei a ligandului liber sau a ionului Ag(I) in compusii AgNO₃ sau Ag(I)-sulfadiazina, utilizati deja in tratamentul clinic al infectiilor bacteriene. Articole destinate uzului medical (instrumentar cu pelicula antisepetica, e.g. sonde de intubare – evitarea infectiilor nosocomiale, pansamente antimicrobiene bioadezive) produse prin impregnarea cu CHX-Ag(III) (prin imersare in solutia de complex) sau prin acoperirea cu CHX-Ag(III) pulbere pot fi pastrate perioade indelungate (cativa ani) la presiunea si temperatura ambianta in ambalaje sterile traditionale. CHX-Ag(III) dispersat prin amestecare mecanica in IntraSite Gel (Smith&Nephew Medical Ltd.) conduce la obtinerea unui hidrogel stabil chimic cu actiune antimicrobiana fata de *Staphylococcus aureus* (zona de inhibitie=6.4 mm), *Pseudomonas aeruginosa* (zona de inhibitie=5.4 mm) [US 2002/0072480 A1], [US WO 2007/000590 A1].

Complecși ai CHX cu Ag(I) si Ag(II): [Ag(CHX)]⁺ si [Ag(CHX)]²⁺ au prezentat activitate antibacteriana superioara si viteze letale mai mari in comparatie cu clorhexidina si AgNO₃ si pot reprezenta o noua generatie/clasa de agenti antibacterieni in tratamentul ranilor. Acesti complecși [Ag(CHX)](NO₃) si [Ag(CHX)](NO₃)₂ au fost sintetizati prin precipitare din solutii apoase neutre sau slab acide (H₂SO₄, 2N) de clorhexidina (CHX) si AgNO₃. Complexul [Ag(CHX)](NO₃)₂ cu Ag(II) a fost obtinut in 2 etape: oxidarea Ag(I) din solutia CHX:AgNO₃ cu sodiu persulfat (Na₂S₂O₈), 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 antibacteriana a acestor complecși a fost stabilita prin determinarea concentratiilor MIC si MBC pe 4 bacterii Gram-pozitive si pe 4 bacterii Gram-negative: *Acinetobacter calcoaceticus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter freundii*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*. Concentratiile MIC pentru complecșii [Ag(CHX)]⁺ si [Ag(CHX)]²⁺ au fost mult mai scazute decat cele ale clorhexidinei, AgNO₃ si complexului Ag-sulfadiazina. Vitezele letale ale complecșilor [Ag(CHX)]⁺ si [Ag(CHX)]²⁺ pe bacteriile testate au fost de 2-8 ori mai mari decat cele corespunzatoare clorhexidinei sau AgNO₃ la concentratii egale cu MIC sau de 4 ori mai mari decat aceasta.

In studiile clinice, produsele de ingrijire orala (pasta de dinti, ape de gura) ce contin amestecuri clorhexidina: Zn(II) s-au dovedit mult mai eficiente in controlul formarii placii dentare, gingivitei si a compusilor cu sulf volatili din cavitatea bucala (i.e. respiratie mirositoare, halena) decat produsele care au in componenta doar clorhexidina.

Apa de gura cu CHX este extensiv utilizata ca adjuvant in tratamentul periodontitei si exista studii preliminare care arata ca CHX inhiba numeroase activitati glicozidice si proteolitice ale bacteriilor orale, e.g. *P.gingivalis* [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]. Activitatile enzimelor raspunzatoare de durerea gingivala lys (Kgp) si arg (2 forme, RgpB si HrgpA) au fost masurate in prezenta unor concentratii variabile de CHX si in prezenta amestecului CHX:Zn. Constantele de inhibitie (K_i) au fost determinate in ambele cazuri. RgpB, HrgpA si Kgp au fost inhibitate de clorhexidina cu K_i cu valori in domeniul micromolar. Pentru RgpB si HrgpA, efectele inhibitorii ale CHX au fost potentate de 30 de ori la adaugarea Zn(II). Interactia CHX-Zn(II) determina un efect sinergic in inhibarea HrgpA si RgpB. Pentru Kgp, efectele Zn(II) si CHX in activitatea de inhibitie au fost antagonice

Ionii de zinc si clorhexidina prezinta un efect inhibitoriu sinergic asupra cresterii in *S. sobrinus* si *S. sanguis*. Efectele asupra placii bacteriene au fost determinate pentru 8.0 mg/ml CHX si a combinarii celor doua, mai eficiente combinatia [E. Gierstein, A. A. Scholz, G. Kofia, Scandinavian Journal of Dental Research, 1988, 96(6), 541-550].



Ionii de zinc, clorhexidina (CHX) și clorura de cetilpiridiniu sunt compuși cunoscuți pentru inhibarea compusilor volatili pe baza 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%, 1h, CHX are același efect la 0.2%, în 3h [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: [GB1128833/1966] și [PEP1340490B1/2003], colutoriu pe bază de clorhexidină, sub formă de soluție pentru igiena orală bazată pe clorhexidina și acid ascorbic, care nu are ca efect secundar pigmentarea dinților. La soluția de clorhexidina 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 patente ce conțin compuși pe bază de clorhexidină [WO 03/096999 A1], Formulări pentru mascarea gustului neplăcut (compoziția 1.4% wt. NaF, 4.3% wt. clorhexidina acetat, 14.3% aspartam, 74.0-74.3% celuloza microcristalină, 5.7% polioxietilenglicol 4000, 0.0-0.3% ulei de mentă; [WO 03/084461 A2], Formulări orale ce conțin clorhexidina sau saruri (digluconat, diacetat, diclorhidrat), sare de zinc, gluconat de zinc și agent de mascare/aromatizare – zaharina sau sare a zaharinei; [US 2005/0191247 A1], complecși ai clorhexidinei cu saruri 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 forma 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:

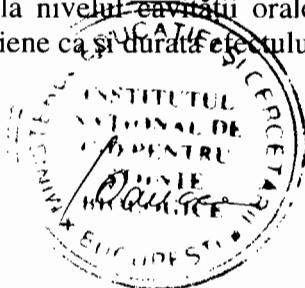
1. **Afectiuni oro-dentare, protetica-ortodontie** (Corsodyl Mint Mouthwash soluție - SmithKline Beecham/Anglia; Corsodyl gel - SmithKline Beecham/Anglia; Klorhexidin Dental soluție – ACO; Plack out soluție – Santa/Grecia; Plack out gel - Santa/Grecia; Peridex – Procter & Gamble Comp.; Dentosmin-P- Arzneimittelwerk/Germania;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

2. **Afectiuni cutanate, ginecologice și antisepsia suprafețelor** (Betagin – Biofarm S.A./România; Chlorhexidine-Gifrer Barbezat/Franta; Chlorhexidine gluconat – Ferrosan; Clorhexidin – Biofarm S.A./România; Clohexin-A, -B, -C- Pharma Labor/România; Desmanol- Schulke Mayr/Germania; Hibiscrub – Zeneca Ltd./Anglia; Hibitane – ICI-Zeneca/Anglia; Septofort – Pharmavit)

Dezavantajele sau limitele clorhexidinei prezente ca principiu activ în actualele preparate farmaceutice comercializate:

Transformarea ligandului într-o formă hidrosolubilă. CHX (baza liberă) este insolubilă în apă și există doar la $\text{pH} > 12$. 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 $\text{CHX}^{2+} \cdot 2(\text{HSO}_4^-)$.

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 saliva, reacții adverse și limitarea activității antimicrobiene ca și durata efectului terapeutic.



Problema tehnica pe care o rezolva inventia si ce dezavantaje inlatura inventia:

Prin asocierea clorhexidinei si a sarurilor acesteia, cu ioni metalici cu activitate farmacologica proprie (antibacteriana, antifungica, cicatrizanta, antiinflamatoare) in compusi cu proprietati dezinfectante si antimicotice, se pot elimina problemele generate de utilizarea CHX libera.

Inventia rezolvă următoarele probleme biofarmaceutice si anume:

- creșterea contactului preparatului cu tegumentul, respectiv cale topică, de uz extern, 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.
- eliminarea reacțiilor adverse (dermatite iritante de contact –CHX libera)
- gasirea unei formulari/compozitii farmaceutice care sa aiba o solubilitate in medii apoase superioara concentratiei minime inhibitorii (MIC) a organismului tratat
- alegerea excipientilor astfel incat sa se evite formarea complexilor insolubili CHX-excipient anionic
- preparate farmaceutice stabile chimic in domeniul de pH = 5.5-7, domeniul de eficacitate maxima al CHX.
- evitarea contaminarii produsului in procesul de sinteza – pentru pastrarea activitatii biologice nealterate.

Procedeul de obținere a preparatelor farmaceutice de tip creme pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei conform invenției, prezintă următoarele **avantaje**:

- formularea de unguente emulsii U/A sau A/U folosind ca ligand complexul diacetat de clorhexidină cu săruri de Cu (II) și Ag (I) permite utilizarea preparatelor pentru acțiune topică locală
- forma farmaceutică se încadrează în parametrii de calitate oficiali
- activitatea antimicrobiană evaluată *in vitro* a evidențiat potențarea activității față de clorhexidină și sărurile metalice.

Pentru obținerea preparatelor farmaceutice de tip creme conform invenției, s-au folosit ca substanțe active, complecși metalici pe bază de clorhexidină folosind baza unguent emulsie U/A cu două faze, o fază externă reprezentată de apă sau de o soluție apoasă și o fază internă care este alcătuită din excipienți lipofili, componenți cu proprietăți emulsive necesari pentru stabilizarea sistemului.

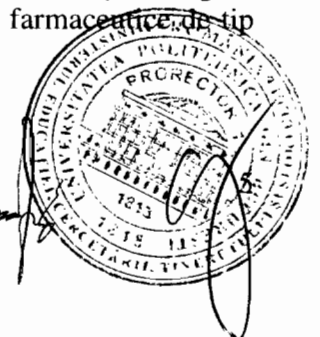
Acești emulgatori nu sunt suficienți pentru a asigura stabilitatea unguentelor și se asociază de regulă cu emulgatori lipofili care stabilizează filmul interfacial și cresc vâscozitatea fazei interne, rezultând emulgatori compuși (ceruri Lanette).

Pe baia de apă se fluidifică alcoolul cetilstearilic, uleiul de parafină, vaselina; separat se încălzește pe sită soluția p –hidroxibenzoat de propil – p hidroxibenzoat de metil (1: 3) și în această soluție se adaugă polioxietilen-20 sorbitan monooleat și substanța activă, complecși metalici ai clorhexidinei. Peste amestecul lipofil se adaugă în fir subțire, faza hidrofilă încălzită la aceeași temperatură, apoi se triturează până la răcire pentru omogenizare.

Bazele de unguent emulsie A/U se prepară prin dispersarea fazei apoase în faza grasă topită în care a fost încorporat emulgatorul și se amestecă până la răcire; ambele faze trebuie să aibă aproximativ aceeași temperatură. Aceste baze de unguent conțin excipienți lipofili ca fază externă și apă sau o soluție apoasă ca fază internă; au componente cu proprietăți emulsive, de exemplu lanolina, alcoolii de lână, colesterolul, ceara, span-uri, cetaceu (care au proprietăți emulsive mai slabe).

La aplicare pe piele lasă o urmă grasă care nu se îndepărtează cu apă. După preparare cremele obținute se supun controlului calitativ, în care se determină proprietățile organoleptice, omogenitatea masei, uniformitatea masei, pH-ul, consistența, capacitatea de etalare, duritatea și densitatea relativă, conform F.R.X și se condiționează în cutii de aminoplast, la loc răcoros, ferite de lumină

Se dau 2 exemple nelimitative de realizare a invenției, în legătură cu Tabelul nr. 1 și cu Figura nr. 1, care reprezintă schema tehnologică a procedurii de obținere a preparatelor farmaceutice de tip creme pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei.



Tabel 1. Exemple nelimitative de realizare a invenției

Denumirea substanței	Cantitate g (%)	
	Exemplul 1	Exemplul 2
Diacetat de 1,1'- hexameten-bis-[5-(4-clorfenil)- biguanido] cupru și argint	0,01 – 0,1	0,05 - 0,1
Alcool cetostearilic	10 - 20	-
Polioxietilen-20 sorbitan monooleat	1 -10	-
Vaselina	10 - 20	10 - 20
Ulei de parafină	5 - 15	15 - 20
Lanolină	-	10 – 18
Ceara	-	1 - 3
Cetaceum	-	10 - 20
Colesterol	-	1 - 2,5
Soluție <i>p</i> -hidroxibenzoat de propil – <i>p</i> -hidroxibenzoat de metil (1: 3)	35 - 75	15 - 53

Se obțin preparate farmaceutice de tip creme conform invenției, cu caracteristicile fizico – chimice din Tabelul nr. 2.

Tabel nr. 2. Caracteristici fizico – chimice ale preparatelor farmaceutice de tip creme pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei

Caracteristica	Rezultate
Examen organoleptic	preparate cu aspect cremos, de culoare alb - roz, fără miros
Omogenitate	aspect omogen fără bule de aer, picături sau aglomerări de particule
<i>pH</i>	5,5 – 6, 25
Capacitatea de etalare	300 – 1600 mm ²
Capacitatea de penetrare	9,50 – 20,00 mm

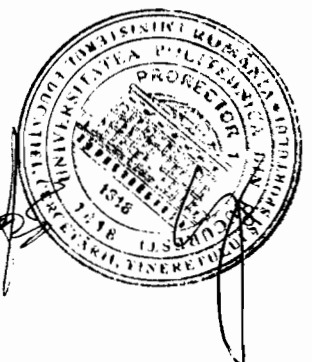
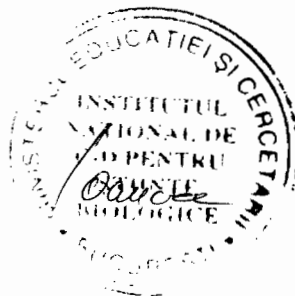
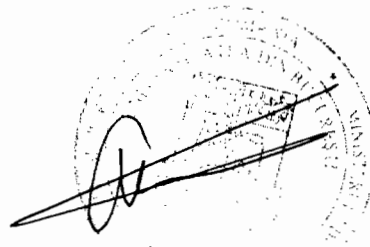
Procedul de obținere a preparatelor farmaceutice de tip creme conform invenției, constă în următoarea schemă tehnologică prezentată în Figura nr.1.



În urma studiului efectuat privind activitatea antimicrobiană s-a observat că preparatele farmaceutice de tip creme pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei, prezintă activitate antimicrobiană crescută față de tulpinile microbiene *Staphylococcus aureus coli* (diametru de inhibiție 1 – 16 mm), *Escherichia coli* (diametru de inhibiție 1 – 9 mm) și *Candida albicans coli* (diametru de inhibiție 1 – 8 mm) comparativ cu liganzii organici și combinațiile complexe din care au fost obținute.

Preparatele farmaceutice topice de uz extern pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei, conditionate sub forma de creme au fost testate *in vitro* în culturi de fibroblaste. Pentru testarea efectului compusilor 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 conditionate sub forma solidă), luând în lucru mai multe concentrații ale extractelor și mai multe grade de diluție ale produselor sub forma 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 100 μg/mL de produs conditionat sub forma de cremă nu s-au mai observat efecte de modificare a morfologiei fibroblastelor, acestea având o viabilitate de peste 95% după 24 ore de cultivare în prezența respectivelor extracte.

Testarea activității antioxidante a preparatelor farmaceutice de tip creme pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei conform invenției, prin metoda chemiluminiscenței, a evidențiat că acestea prezintă valori ale activității antioxidante în domeniul 50-95%, ceea ce le indică drept agenți antioxidanți eficienți.



29-11-2010

Revendicări

1. Preparate farmaceutice de tip creme pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei **caracterizate prin aceea că** sunt constituite din principiul activ complecși metalici ai clorhexidinei (0.01 – 0,1%), alcool cetostearilic (10 – 20%), vaselina (10 – 20%), ulei de parafină (5 – 20%), lanolină (10 – 18%); ceară (1 – 3%), cetaceum (10 - 20), colesterol (1 – 2,5%); polioxietilen-20 sorbitan monooleat (1 – 10%), soluție *p*-hidroxibenzoat de propil – *p*-hidroxibenzoat de metil (1: 3) (15 – 75%), procentele fiind în greutate.
2. Preparate farmaceutice de tip creme pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei conform Revendicării 1, **caracterizate prin aceea că** se prezintă sub formă de preparate cu aspect cremos, de culoare alb - roz, fără miros, aspect omogen fără bule de aer, picături sau aglomerări de particule, cu un pH ușor acid.
3. Procedul de obținere a preparatelor farmaceutice de tip creme pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei de la Revendicarea 1 **caracterizat prin aceea că** pe baia de apă se fluidifică alcoolul cetilstearyllic, uleiul de parafină, vaselina; separat se încălzește pe sită soluția *p*-hidroxibenzoat de propil – *p*-hidroxibenzoat de metil (1:3) și în această soluție se adaugă polioxietilen-20 sorbitan monooleat. Peste amestecul lipofil se adaugă în fir subțire, faza hidrofilă încălzită la aceeași temperatură, apoi se triturează până la răcire pentru omogenizare. Bazele de unguent emulsie A/U se prepară prin dispersarea fazei apoase în faza grasă topită în care a fost încorporat emulgatorul și se amestecă până la răcire; ambele faze trebuie să aibă aproximativ aceeași temperatură și conțin excipienți lipofili ca fază externă și apă sau o soluție apoasă ca fază internă; au componente cu proprietăți emulsive, de exemplu lanolina, alcoolii de lână, colesterolul, ceara, span-uri, cetaceu (care au proprietăți emulsive mai slabe). La aplicare pe piele lasă o urmă grasă care nu se îndepărtează cu apă. Preparatele farmaceutice conform invenției se condiționează în cutii de aminoplast și se depozitează la loc răcoros, ferit de lumină. Preparatele farmaceutice conform invenției, 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.

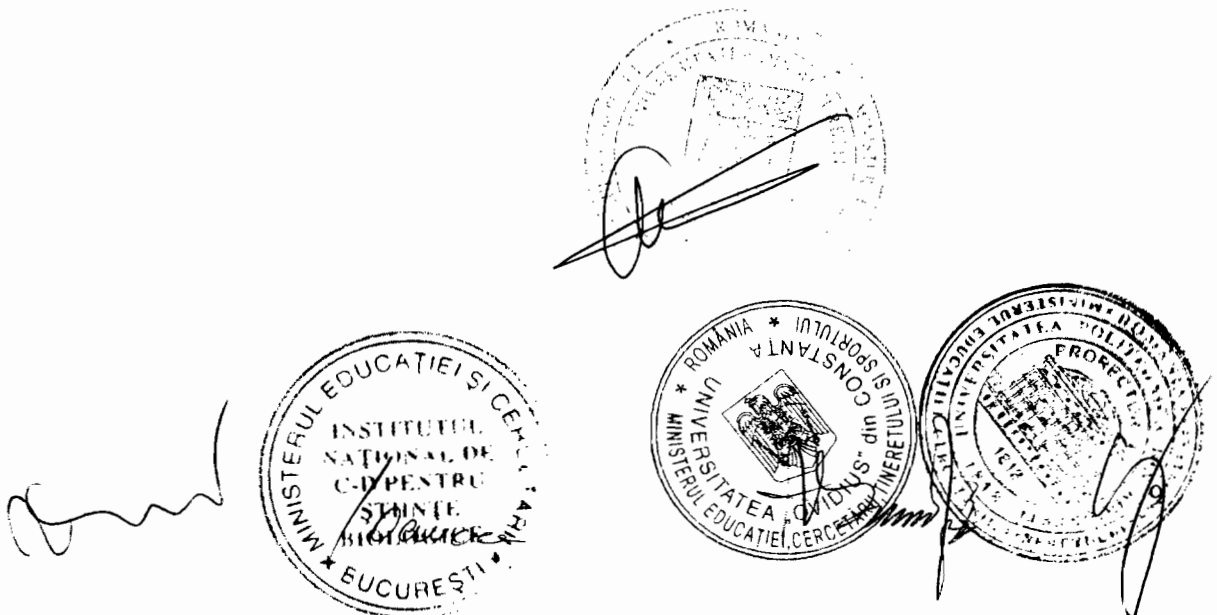
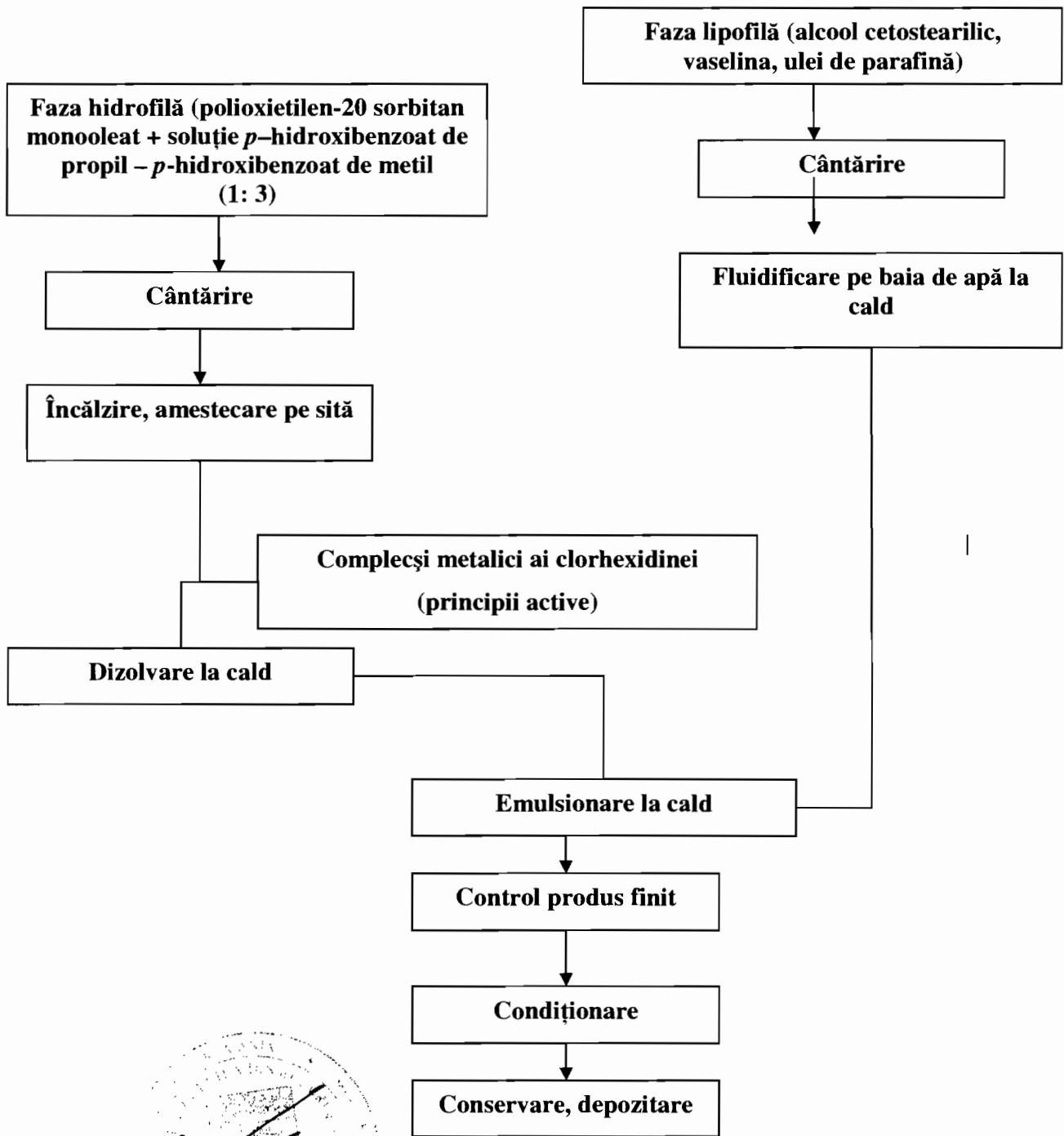


Figura nr. 1. Procedeu de obținere a cremelor pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei



[Handwritten signature]

