



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2010 01222

(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.PUTUL 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.DOBRIȚĂ
EUGENIU NR.2, BL.H, SC.A, ET.1, AP.8,
CONSTANȚA, CT, RO;
- RONCEA FLORENTINA NICOLETA,
STR.CPT.DOBRIȚĂ 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.LĂREȘTI NR.3,
BL.A2, SC.6, ET.4, AP.88, SECTOR 5,
BUCUREȘTI, B, RO;
- ȚĂRĂLUNGĂ GHEORGHE,
STR.GUATEMALA NR.3, SECTOR 1,
BUCUREȘTI, B, RO;
- AMARIEI CORNELIU,
STR. ILARIE VORONCA NR. 7,
BUCUREȘTI, B, RO;
- MOLDOVAN LUCIA,
BD.CONSTRUCTORILOR NR.24, BL.19,
SC.A, ET.2, AP.13, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO

(54) PREPARATE FARMACEUTICE, DE TIP APE DE GURĂ, PE
BAZĂ DE COMPLEXI METALICI AI CLORHEXIDINEI ȘI
PROCEDEU DE OBTINERE A ACESTORA

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un preparat farmaceutic, tip apă de gură și la un procedeu de obținere a acestuia. Preparatul conform invenției cuprinde 0, 03...0, 1% complecși metalici ai ciclohexidinei și substanțe auxiliare, constând din polioxietilen-20 sorbitan monooleat, ulei de ricin polioxil-40 hidrogenat, glicerină, alcool etilic, ulei de mentă și apă, care se prezintă sub formă de soluții limpezi, de culoare violet, cu pH slab acid și densitate

relativă mai mare decât a apei. Procedeu conform invenției constă din cântărirea materiilor prime și amestecarea, triturarea, dizolvarea la cald, completarea la masă, controlul 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).



DESCRIEREA INVENȚIEI

Invenția de față se referă la preparate farmaceutice de tip ape de gură pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei și la un procedeu de obținere a acestora. Preparatele farmaceutice de tip ape de gură cu acțiune la nivelul mucoasei orofaringiene sunt destinate domeniului sănătății umane și veterinare după caz, privind acțiunea dezinfectantă și antimicrobică, putând fi utilizate pentru igiena cavității orofaringiene, având acțiune antimicrobiană, dezinfectantă.

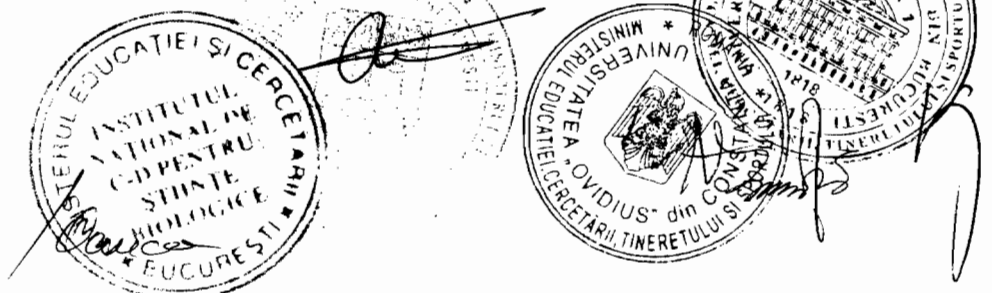
În ultimii ani există o preocupare și o cerere crescută de realizare de agenți antimicrobieni frecvent comercializați, ca principali ingrediente activi alături de alcooli, iod, iodoform, hexaclorofen fiind și clorhexidina (CHX). CHX este activă împotriva bacteriilor Gram pozitive și mai puțin activă 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-digluconat 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 ape de gură 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 atât pentru igienizarea cavității orofaringiene cât și a suprafetelor și a instrumentarului medical.

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].

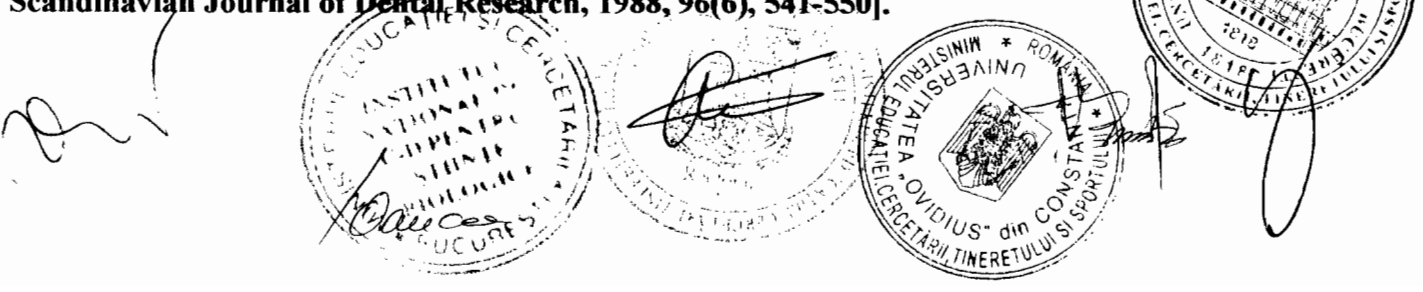
Actiunea antimicrobiana a unor astfel de complecși CHX-Ag(III) este superioara celei a ligandului liber sau a ionului Ag(I) in compusii AgNO₃ sau Ag(I)-sulfadiazina, utilizati deja in tratamentul clinic al infectiilor bacteriene. Articole destinate uzului medical (instrumentar cu pelicula antiseptica, 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) polydiguanide 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/biocide 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 eficienti 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 *S. sobrinus* si *S. sanguis*. Efectele asupra placii bacteriene au fost determinate pentru 8.0 mM, 0.44 mM CHX si a combinarii celor doua, mai eficienta combinatia [E. Gierstein, A. A. Scheie, G. Rolfs, **Scandinavian Journal of Dental Research, 1988, 96(6), 541-550**].



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 compuşilor 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% celuloză 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 formă de soluții, ape de gură sau geluri, pentru uz extern, ca OTC [1], Agenda Medicală. Editura Medicală, 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; Clorhexidin Dental soluție – ACO; Plack out soluție – Santa/Grecia; Plack out gel - Santa/Grecia; Peridex – Procter & Gamble Comp.; Dentosmin-P- Arzneimittelwerk/Germania; Trachisan– Engelhard/Germania)

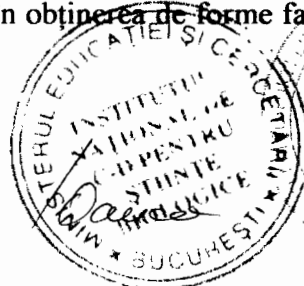
2. *Afectiuni cutanate, ginecologice și antiseptia suprafetelor* (Betagin – Biofarm S.A./România; Clorhexidine-Gifrer Barbezat/Franța; Clorhexidine gluconat – Ferrosan; Clorhexidin – Biofarm S.A./România; Clohexin-A, -B, -C- Pharma Labor/România; Desmanol- Schulke Mayr/Germania; Hibiscrub – Zeneca Ltd./Anglia; 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 întregul domeniu 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

[Handwritten signature]



a concentrației clorhexidinei la nivelul cavității orale prin diluare rapidă cu saliva, reacții adverse, 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 și antimicotice, se pot elimina problemele generate de utilizarea CHX libera.

Invenția rezolvă următoarele probleme biofarmaceutice si anume:

- creșterea contactului 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
- eliminarea reacțiilor adverse (dermatite iritante de contact –CHX libera) si minimalizarea efectelor secundare (gingivite descuamative, decolorarea dintilor si a limbii, alterarea gustului, alergii care pot conduce la soc anafilactic)
- 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 de tip, 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 ape de gură pe baza de complexi metalici ai clorhexidinei conform invenției, prezintă următoarele **avantaje**:

- alegerea solventului-cosolvenți și a celorlalți excipienți din formulă, principiilor active complecșii Cu(II) cu diacetat și diclorhidrat de clorhexidină, au permis obținerea de forme farmaceutice lichide cu o vâscozitate și densitate aparentă mai mare, ceea ce prelungeste timpul de contact cu mucoasa bucală a substanței active, implicit durata acțiunii terapeutice
- forma farmaceutică se încadrează în parametrii de calitate oficiali pentru apele de gură
- complecșii metalici utilizați ca principii active, au prezentat o acțiune antioxidantă și antimicrobiană superioară liganzilor organici (clorhexidina) folosiți sau a sării metalice.

Pentru obținerea apelor de gură s-au folosit ca substanțe active, complecși metalici pe bază de clorhexidină. Complecșii se prezintă ca pulberi de culoare violet până la violet – închis care au o solubilitate scăzută în solvenții polari. Complexul metalic este parțial solubil în etanol si acetonă, solubil in dimetilsulfoxid la rece și parțial solubil în dimetilformamidă. Pentru obținerea apelor de gură a fost necesară creșterea gradului de solubilitate al complecșilor în solvenți polari prin hidrotropie și solubilizare micelară.

Compușii cu grupări puternic polare hidrofile, glicerina și sorbitolul, în molecula lor măresc solubilitatea substanțelor greu solubile prin hidrotropie, care se bazează pe activarea punților de hidrogen și pe scăderea tensiunii interfaciale.

Pentru aducerea în soluție a substanțelor active greu solubile în apă complecși metalici ai clorhexidinei, s-a efectuat o solubilizare micelară prin legături active la suprafață, care sunt capabile să transfere substanța activă în soluții apoase clare sau cel mult opalescente, fără ca prin acest proces să se modifice structura chimică a substanței medicamentoase. Ca agenți de solubilizare se folosesc substanțe tensioactive bipolare.

Ca mediatori ai dizolvării pentru soluțiile studiate s-a utilizat ulei de castor polioxil-40-hidrogenat și polioxietilen-20 sorbitan monooleat, capacitatea de solubilizare bazându-se pe formarea spontană a agregatelor moleculare sau micelilor, stabile din punct de vedere termodinamic și protejate de reacțiile de degradare.

[Handwritten signature]



[Handwritten signature]



Alcoolii (glicerol, sorbitol, etanol) utilizați la preparare conform invenției, îmbunătățesc capacitatea de solubilizare a tensioactivilor încorporându-se peste punțile de hidrogen în stratul palisadic al micelilor și potențează tăria acestora, prin cosolubilizare.

Glicerolul este un alcool polihidric, obținut prin saponificarea grăsimilor, solvent polar și hidrofил, miscibil în orice proporție cu apa și alcoolul. Puterea solubilizantă a glicerolului, lichid dens, siropos, crește prin încălzire, când vâscozitatea scade. Nu trebuie depășită însă temperatura de 130°C când se descompune formând acroleină. Este utilizat în brevetul de față ca și cosolvent.

Polioxietilen-20 sorbitan monooleat este un tensioactiv neionic constituit dintr-un amestec de monoesteri ai acidului oleic cu sorbitolul sau cu anhidridele acestuia (sorbitani), copolimerizați cu aproximativ 20 de molecule de oxid de etilen pentru fiecare moleculă de sorbitol sau sorbitan. Este un lichid vâcos, limpede, galben până la galben-brun, cu miros slab caracteristic și gust slab amar urmat de o senzație de căldură. Diluat cu apă produce prin agitare o spumă abundentă.

Uleiul de mentă sau uleiul volatil de izmă bună este un ulei volatil obținut prin distilare cu vapori de apă din frunzele și vârfurile înflorite ale plantei *Mentha piperita* L. (fam. *Labiatae*). Este un lichid incolor sau galben-deschis până la galben-verzui, cu miros caracteristic de mentă și gust arzător, răcoritor, însă nu amar. Conține cel puțin 50,0% alcoolii totali exprimați în mentol (C₁₀H₂₀O) și cel puțin 4% esterii exprimați în acetat de metil (C₁₂H₂₂O₂).

Se amestecă principiul activ complexul metalic al clorhexidinei cu ulei de castor polioxil-40-hidrogenat, respectiv polioxietilen-20 sorbitan monooleat, prin triturare într-o patentulă și se încălzește pe baia de apă.

Separat, se prepară o soluție prin dizolvarea în cantitățile corespunzătoare de alcool concentrat, glicerină și apă. Soluția se aduce, prin încălzire pe baia de apă, la aceeași temperatură și se adaugă treptat și continuă agitare peste amestecul obținut anterior.

După preparare soluțiile obținute au fost supuse controlului calitativ, în care s-au determinat atât proprietățile organoleptice, pH-ul și densitatea relativă, conform F.R.X, s-au condiționat în flacoane de sticlă, pline, bine închise și s-au depozitat la loc răcoros, ferit 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 apelor de gură pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei.

Tabel nr. 1. Exemple nelimitative de realizare a invenției

Materiale componente	Exemplul 1 (g)	Exemplul 2 (g)
complexul metalic diacetat de 1,1'- hexameten-bis-[5-(4-clorfenil)- biguanido] nitrat, cupru	0,03 - 0,1	-
complexul metallic diclorhidrat de bis 1,1'- hexameten-bis-[5-(4-clorfenil) biguanid] cupru	-	0,04 - 0,1
Polioxietilen-20 sorbitan monooleat	0,1- 0,5	-
Ulei de castor polioxil-40-hidrogenat	1 - 10	10 - 20
Glicerină	20 - 80	20 - 50
Alcool etilic	25 - 35	10 - 50
Ulei de mentă	0,05 - 0,10	0,05 - 0,10
Apă	5 - 35	20 - 50

Se obțin preparate farmaceutice de tip ape de gură conform invenției, cu caracteristicile fizico - chimice din Tabelul nr. 2.



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

Caracteristica	Rezultate
Examen organoleptic	Soluții colorate, slab violet, limpede, cu miros caracteristic de mentă
pH	5,00 – 6,00
Densitate relativă	1,1200 – 1,300

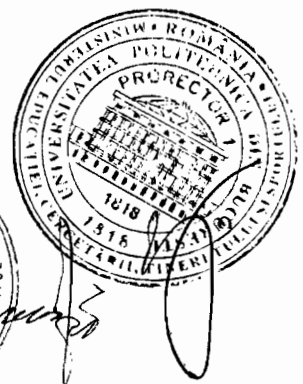
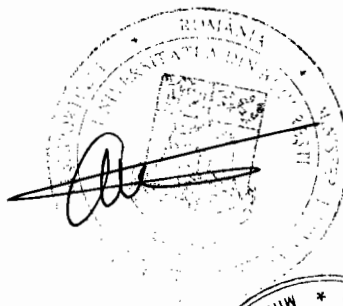
Procedeul de obținere a apei de gură conform invenției, constă în următoarea schemă tehnologică prezentată în Figura nr.1:



În urma studiului efectuat privind activitatea antimicrobiană s-a observat că preparatele farmaceutice de tip ape de gură care conțin complecși metalici ai clorhexidinei prezintă activitate antimicrobiană față de tulpinile microbiene *Staphylococcus aureus* (diametrul de inhibiție 1 - 18 mm), *Escherichia coli* (diametrul de inhibiție 1 - 10 mm), *Candida albicans* (diametrul de inhibiție 1 - 8 mm), mai ridicată comparativ cu liganzii organici și combinațiile complexe din care au fost obținute.

Preparatele farmaceutice cu aplicare pe mucoasa orofaringiană pe baza de complecși metalici ai clorhexidinei, conditionate sub forma de ape de gură au fost testate *in vitro* in culturi de fibroblaste. Aceste teste au rolul de a reduce numărul de animale pe care se vor efectua experimentele *in vivo* prin stabilirea concentrației de la care produsele analizate nu mai prezintă efect citotoxic. 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, 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 (cultura de celule). La diluții mai mici de 1:4 a produselor conditionate ca ape de gură 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 ape de gură pe bază de complecși 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.

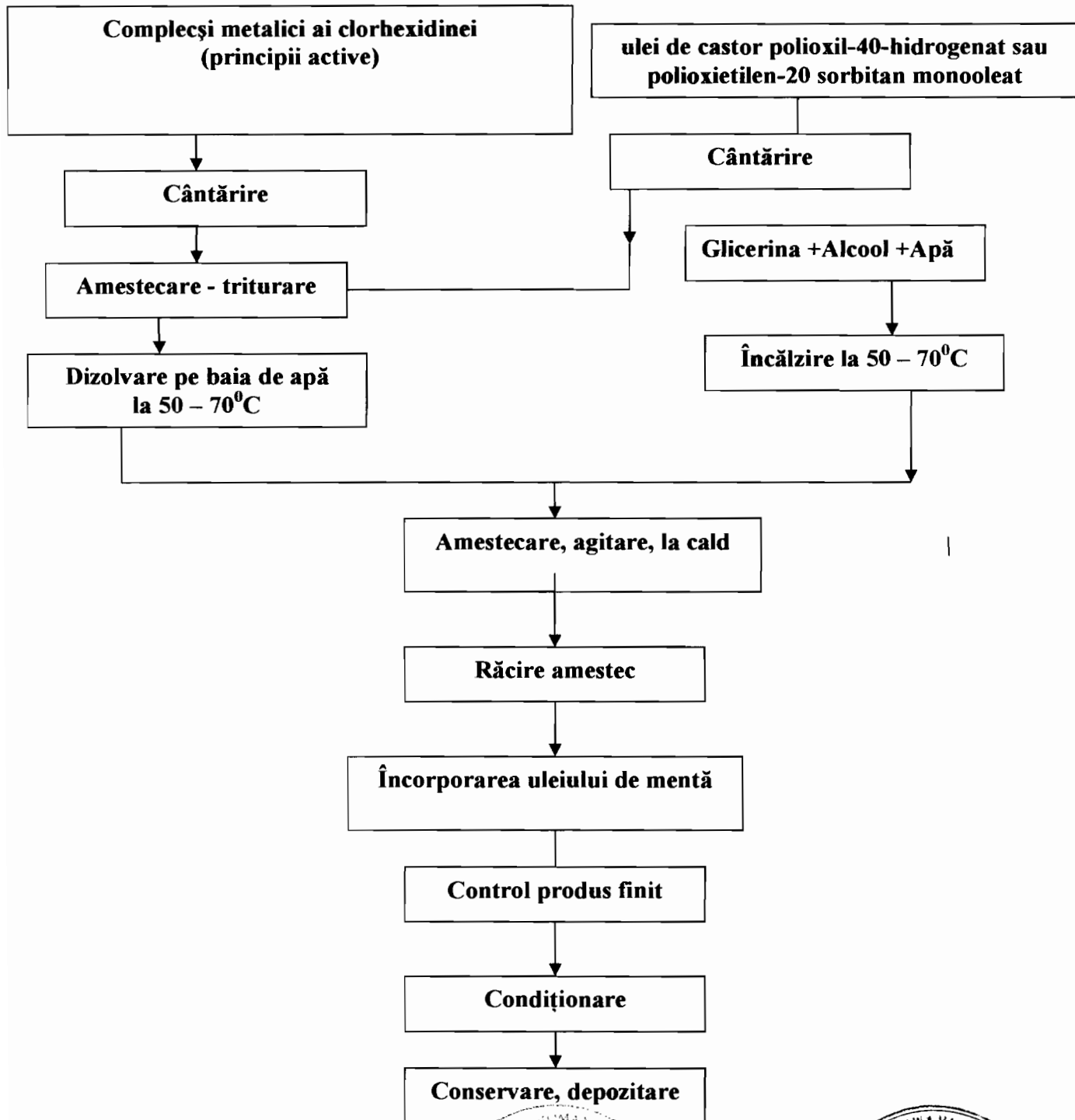


Revendicări

1. Preparate farmaceutice de tip ape de gură pe baza de complecși metalici ai clorhexidinei **caracterizate prin aceea că** sunt constituite din principiul activ complecși metalici ai clorhexidinei în proporții cuprinse între 0,03% - 0,1%, și substanțe auxiliare în proporții cuprinse între (0,1 - 0,5%, polioxietilen-20 sorbitan monooleat, ulei de castor polioxil-40-hidrogenat (1 - 20%), glicerină (20 - 80%), alcool etilic (10 - 50%), ulei de mentă (0,05 - 0,10%), apă (5 - 50%), procentele fiind în greutate.
2. Preparate farmaceutice de tip ape de gură pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei conform Revendicării 1, **caracterizate prin aceea că** se prezintă sub formă de soluții limpezi, colorate în violet, cu un pH slab acid, densitate relativă mai mare ca a apei.
3. Procedul de obținere a preparatelor farmaceutice de tip ape de gură pe baza de complecși metalici ai clorhexidinei de la Revendicarea 1 **caracterizat prin aceea că** se amestecă principiul activ complecși metalici ai clorhexidinei cu ulei de castor polioxil-40-hidrogenat, respectiv polioxietilen-20 sorbitan monooleat, prin triturare într-o patentulă și se încălzește pe baia de apă. Separat, se prepară o soluție prin dizolvarea în cantitățile corespunzătoare de alcool concentrat, glicerină și apă. Soluția se aduce, prin încălzire pe baia de apă, la aceeași temperatură și se adaugă treptat și continuă agitare peste amestecul obținut anterior, apoi se supun controlului calitativ, în care se determină proprietățile organoleptice, pH-ul și densitatea relativă, conform F.R. X, se condiționează în flacoane de sticlă, pline, bine închise 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. Schema tehnologică a procedurii de obținere a apelor de gură pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei



[Handwritten signature]

