



(12)

## CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

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

(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. DOBRILĂ  
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;
- 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

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

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un preparat farmaceutic cu acțiune antimicrobiană și la un procedeu pentru obținerea acestuia. Preparatul conform invenției este constituit din complexi metalici ai ciclohexidinei cu ioni metalici de Cu(II), Zn (II), Ag (I), 90...100% gel 2% sau 4% de hidroxipropilmetilceluloză, sorbitol, ulei volatil de mentă, EDTANa<sup>2</sup> și amestec de esteri, care se prezintă sub formă de masă translucidă și omogenă. Procedeu

conform invenției constă din cântărirea materiilor prime, obținerea hidrogelului de hidroxipropilmetilceluloză, dispersarea complexilor metalici ai ciclohexidinei, încorporarea uleiului de mentă, 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).



30

OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MARCI
Cerere de brevet de invenție
Nr. ... a 2010 CA221
Data depozit ... 29.11.2010

## DESCRIEREA INVENȚIEI

Invenția de față se referă la preparate farmaceutice de tip ape geluri bioadezive pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei și la un procedeu de obținere a acestora. Preparatele farmaceutice topice de tip ape geluri bioadezive sunt destinate domeniului sănătății umane și veterinară 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 alcoolii, 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 bază 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<sup>+</sup> 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 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, AgNO<sub>3</sub> 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 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), AgNO<sub>3</sub> și Ag(I)-sulfadiazina [Synthesis of Highly Antibacterial Nanocrystalline Trivalent Silver Polydiguanide, *Suadet 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 AgNO<sub>3</sub> 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)]<sup>+</sup> si [Ag(CHX)]<sup>2+</sup> au prezentat activitate antibacteriana superioara si viteze letale mai mari in comparatie cu clorhexidina si AgNO<sub>3</sub> si pot reprezenta o noua generatie/clasa de agenti antibacterieni in tratamentul ranilor. Acesti complecși [Ag(CHX)](NO<sub>3</sub>) si [Ag(CHX)](NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> au fost sintetizati prin precipitare din solutii apoase neutre sau slab acide (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 2N) de clorhexidina (CHX) si AgNO<sub>3</sub>. Complexul [Ag(CHX)](NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> cu Ag(II) a fost obtinut in 2 etape: oxidarea Ag(I) din solutia CHX:AgNO<sub>3</sub> cu sodiu persulfat (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>), 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)]<sup>+</sup> si [Ag(CHX)]<sup>2+</sup> au fost mult mai scazute decat cele ale clorhexidinei, AgNO<sub>3</sub> si complexului Ag-sulfadiazina. Vitezele letale/biocide? ale complecșilor [Ag(CHX)]<sup>+</sup> si [Ag(CHX)]<sup>2+</sup> pe bacteriile testate au fost de 2-8 ori mai mari decat cele corespunzatoare clorhexidinei sau AgNO<sub>3</sub> 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<sub>i</sub>) au fost determinate in ambele cazuri. RgpB, HrgpA si Kgp au fost inhibitate de clorhexidina cu K<sub>i</sub> 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 CHX si a combinarii celor doua, mai eficienta combinatia [E. Gierstein, A. A. Schele, 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 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  $\text{Cu}^{2+}$ , soluții de 1.1 mM au fost folosite în experimente vizând reducerea plăcii bacteriene. Clorhexidina, în concentrația 1.1 mM, este mai eficientă decât  $\text{Cu}^{2+}$  [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  $\text{Fe}^{3+}$  la  $\text{Fe}^{2+}$ , 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 menta; [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  $\text{Cu}^{2+}$  și  $\text{Zn}^{2+}$ , 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, Editia 15, Editura Minesan și Editura Universitară, 2009, în:

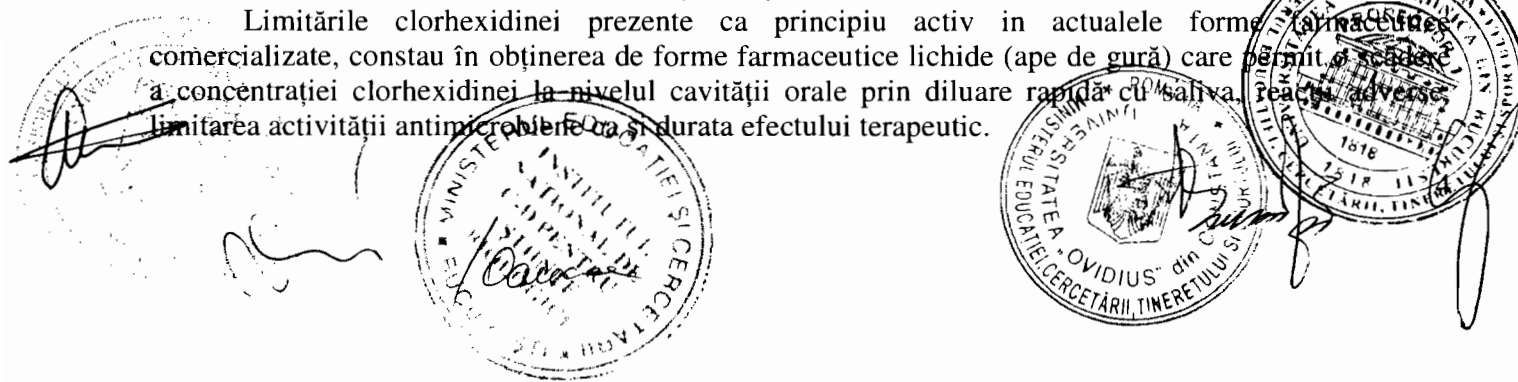
1. **Afectiuni oro-dentare, protetice-ortodontie** (Corsodyl Mint Mouthwash soluție - SmithKline Beecham/Anglia; Corsodyl gel - SmithKline Beecham/Anglia; Klorhexidin Dental soluție – ACO; Plack out soluție – Santa/Grecia; Plack out gel - Santa/Grecia; Peridex – Procter & Gamble Comp.; Dentosmin-P- Arzneimittelwerk/Germania;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

2. **Afectiuni cutanate, ginecologice și antisepsia suprafetelor** (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  $\text{pK}_a$  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  $\text{H}_2\text{SO}_4$  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 scăderea concentrației clorhexidinei la nivelul cavității orale prin diluare rapidă cu saliva, scăderea limitării activității antimicrobiene 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 libere.

Inventia rezolvă următoarele probleme biofarmaceutice si anume:

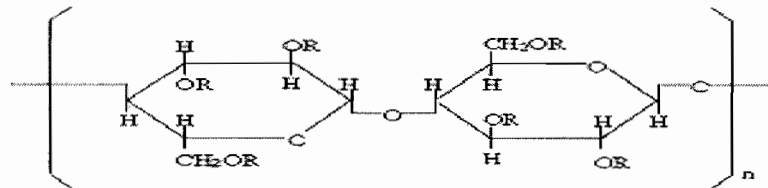
- creșterea contactului preparatului cu mucoasa bucală, respectiv cale topică, respectiv prelungirea acțiunii terapeutice, precum și posibilitatea folosirii de noi compuși neutilizați în terapeutică, activi *in vitro* la concentrații mai mici comparativ cu sărurile de clorhexidină folosite.
- eliminarea reacțiilor adverse (dermatite iritante de contact –CHX libera) si minimalizarea efectelor secundare (gingivite descumative, 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 complecșilor 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.

Procedeele de obținere a preparatelor farmaceutice de tip ape de gură pe baza de complecși metalici ai clorhexidinei conform invenției, prezintă următoarele **avantaje**:

- formularea de geluri bioadezive folosind ca ligand complexul diclorhidratului de clorhexidină cu săruri metalice de Cu (II) și Zn (II) permite prelungirea acțiunii terapeutice
- forma farmaceutică se încadrează în parametrii de calitate oficiali
- activitatea antimicrobiană evaluată *in vitro* a evidențiat potențarea activității față de clorhexidină diclorhidrat și sărurile metalice propriu-zise.

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

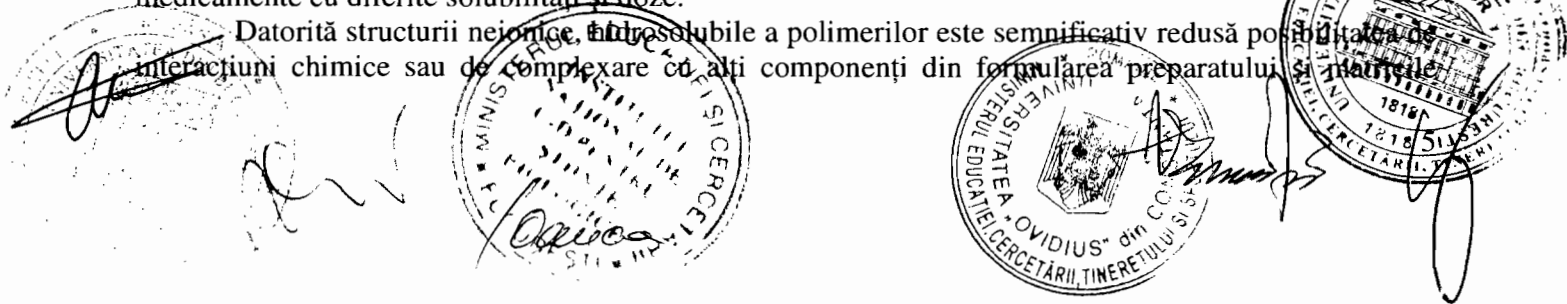
În funcție de gradul de substituție al grupărilor (-OCH<sub>3</sub>) metoxi și hidroxipropil, HPMC cu vâscozitatea 4000 mPa.s prezintă un tip de substituție 2208 la care corespund % grupări metoxi (minim 19% și maxim 24%), grupări hidroxipropoxi- (minim 4%, maxim 12%).



Structura generală a eterului de celuloză. HPMC folosit, care conține substituți metoxi (CH<sub>3</sub>-O-) sau hidroxipropoxi (CH<sub>3</sub>CHOHCH<sub>2</sub>-O-)

Aceste proprietăți împreună cu repartizarea greutatei moleculare a eterilor celulozei, recomanda HPMC pentru folosire la formularea comprimatelor cu eliberare controlată a unei arii largi de 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 matricele



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. Methocel utilizat în matricile hidrofile (E.R.) folosește două tipuri de substituenți chimici, notați cu 'E' sau 'K'. Polimerii Methocel sunt clasificați în funcție de vâscozitate (în cPs) în soluție apoasă 2% la 20°C. Vâscozitatea HPMC variază în formulări de la 50 la 100000 cPs la 20 °C și includ Methocel E50. Specificarea substituiților și gradelor de vâscozitate sunt detaliate în tabelul nr. 1.

**Tabel 1.** Sorturi comerciale de hidroxipropilmetilceluloză

Produs	Procent de substituție la gruparea metoxi	Procent de substituție la gruparea hidroxipropoxi	USP	Grade de vâscozitate (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 seria de avantaje față de metilceluloza: se dizolvă mai repede și complet în apă, formând hidrogeluri mai transparente decât cele de metilceluloza.

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

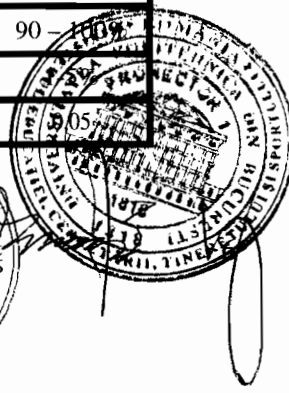
Hidroxipropilmetilceluloza 1000 se umectează cu apă caldă timp de 30 minute, se triturează. După răcire, se adaugă restul de apă, răcită, soluția conservantă în care s-a dizolvat sarea disodică a acidului etilendiaminotetraacetic, soluția de sorbitol 70% (exemplul 2), se lasă la 0-4°C, timp de 24 de ore. 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.

Se dau 2 exemple nelimitative de realizare a invenției, în legătură cu Tabelul nr. 2 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 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 %	
Hidrogel de hidroxipropilmetilceluloză 1000, 2%	96 - 100%	-
Hidrogel de hidroxipropilmetilceluloză 1000, 4%	-	90 -
Sorbitol 70%	-	-
Ulei de mentă	0,1	-



p –hidroxibenzoat de propil – p hidroxibenzoat de metil (1: 3)	1	1
Sarea disodică a acidului etilendiaminotetraacetic	0,05	0,1
Apa purificata a.d.	100	100

Se obțin preparate farmaceutice de tip geluri bioadezive conform invenției, cu caracteristicile fizico – chimice din Tabelul nr. 3.

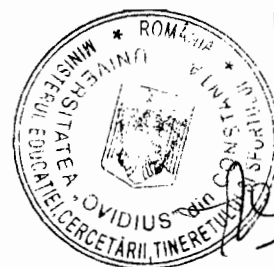
**Tabel nr. 3.** Caracteristici fizico – chimice ale preparatelor farmaceutice de tip geluri bioadezive pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei

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 <sup>2</sup>
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 nr.1:

*[Faint circular stamp and handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



29-11-2010

În urma studiului efectuat privind activitatea antimicrobiană s-a observat că preparatele farmaceutice de tip geluri bioadezive ce conțin complecși metalici pe bază de clorhexidină, prezintă activitate antimicrobiană crescută față de tulpinile microbiene *Staphylococcus aureus* (diametrul de inhibiție 1 - 17 mm), *Escherichia coli* (diametrul de inhibiție 1 - 9 mm) și *Candida albicans* (diametrul de inhibiție 1 - 8 mm) 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 geluri bioadezive 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 1 mg/mL de produs conditionat sub forma de geluri bioadezive 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.

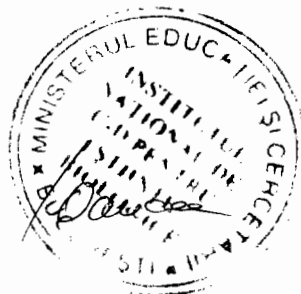
Testarea activității antioxidante a preparatelor farmaceutice de tip geluri bioadezive pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei conform invenției, prin metoda chemiluminiscentei, a evidențiat că acestea prezintă valori ale activității antioxidante în domeniul 50-95%, ceea ce le indică drept agenți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



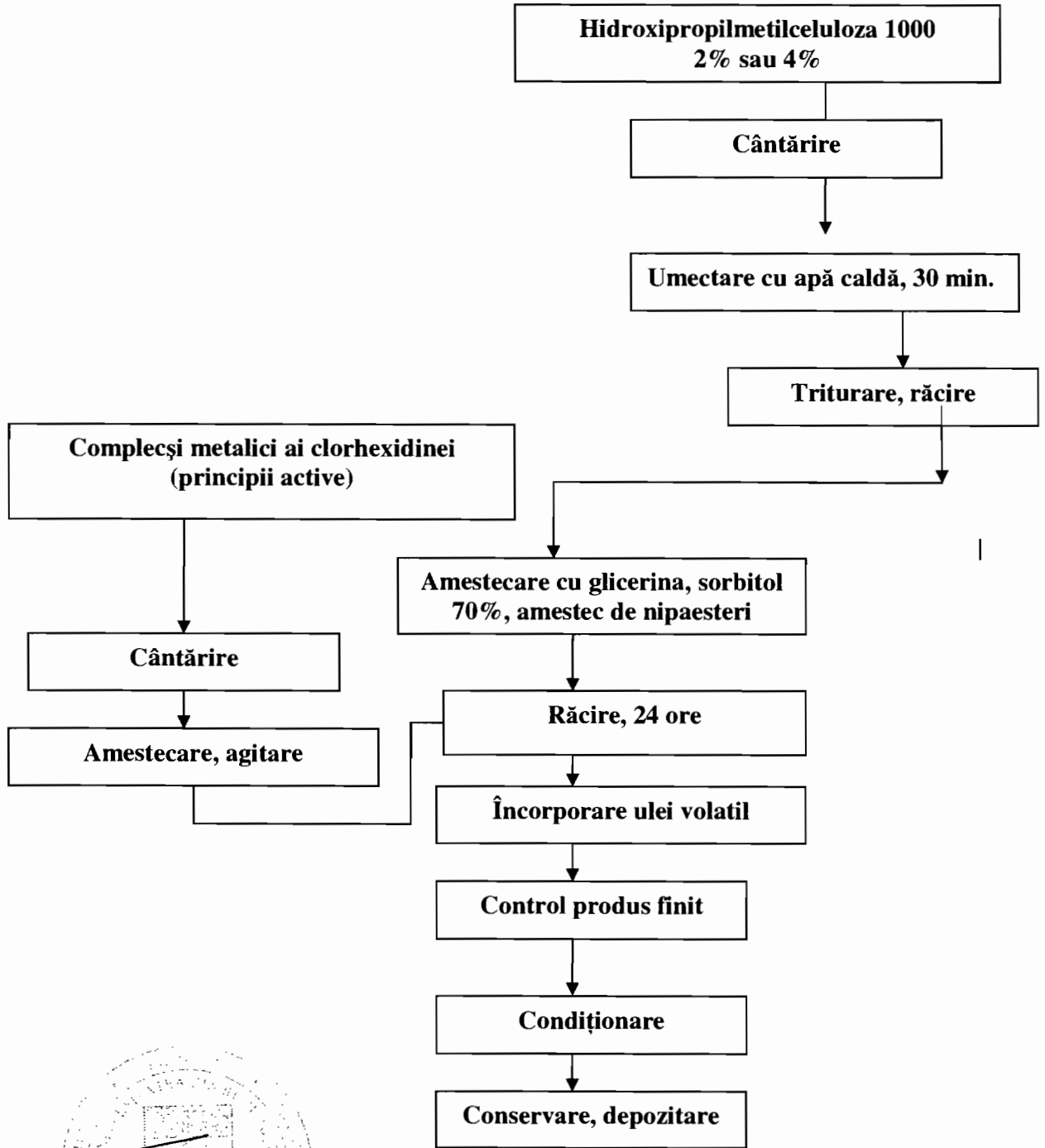


## Revendicări

1. Preparate farmaceutice de tip geluri bioadezive pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei **caracterizate prin aceea că** sunt constituite din principiul activ complecși metalici ai clorhexidinei (0,05 – 0,15%), gel de hidroxipropilmetilceluloză 2% (90 – 100%), gel de hidroxipropilmetilceluloză 4% (90 – 100%), sorbitol (1 – 5%), ulei volatil de mentă (0,05 – 0,1%), EDTANa<sub>2</sub> (0,05 – 1%), amestec nipaesteri (0,05 – 0,1%), procentele fiind în greutate.
2. Preparate farmaceutice de tip ape de geluri bioadezive pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei 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.
3. Procedul de obținere a preparatelor farmaceutice de tip geluri bioadezive pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei de la Revendicarea 1 **caracterizat prin aceea că** hidroxipropilmetilceluloza 1000 se umectează cu apă caldă timp de 30 minute, 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%, se lasă la rece la 0-4°C, timp de 24 de ore, 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. 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.** Procedu de obținere a gelurilor bioadezive pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei



*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

