



(12)

## CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2010 01223**

(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.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.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;
- MOLDOVAN LUCIA,  
BD.CONSTRUCTORILOR NR.24, BL.19,  
SC.A, ET.2, AP.13, SECTOR 6,  
BUCUREȘTI, B, RO

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

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un preparat farmaceutic, de tip disc bioadeziv, cu acțiune antimicrobiană, antifungică, antiinflamatoare și cicatrizantă, și la un procedeu de obținere a acestuia. Preparatul conform invenției este constituit din 0,01...0,1% complexi metalici ai ciclohexidinei cu Cu(II), Zn(II) și Ag(I), o soluție (1:3) de *p*-hidroxibenzoat de propil: *p*-hidroxibenzoat de metil, gelatină, sorbitol, glicerină și apă, care se prezintă sub formă de discuri netede, translucide, de culoare gălbuie, cu un

pH al suprafeței de 4,5...6,25. Procedeu conform invenției constă din dizolvarea în apă a materiilor prime cântărite, la cald, turnarea amestecului în forme, gelifiere la temperatura camerei, controlul și condiționarea produsului finit.

Revendicări: 3  
Figuri: 1

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, 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).



OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI	
Cerere de brevet de invenție	
Nr. ....	9210 01223
Data depozit .....	25.11.2010

### DESCRIEREA INVENȚIEI

Invenția de față se referă la preparate farmaceutice de tip discuri bioadezive pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei și la un procedeu de obținere a acestora. Preparatele farmaceutice cu acțiune asupra mucoasei orofaringiene, de tip discuri bioadezive sunt destinate domeniului sănătății umane și veterinară după caz, privind acțiunea dezinfectantă și antimicrobică, putând fi utilizate pentru tratamentul mucoaselor, pentru acțiunea dezinfectantă, antimicrobiană.

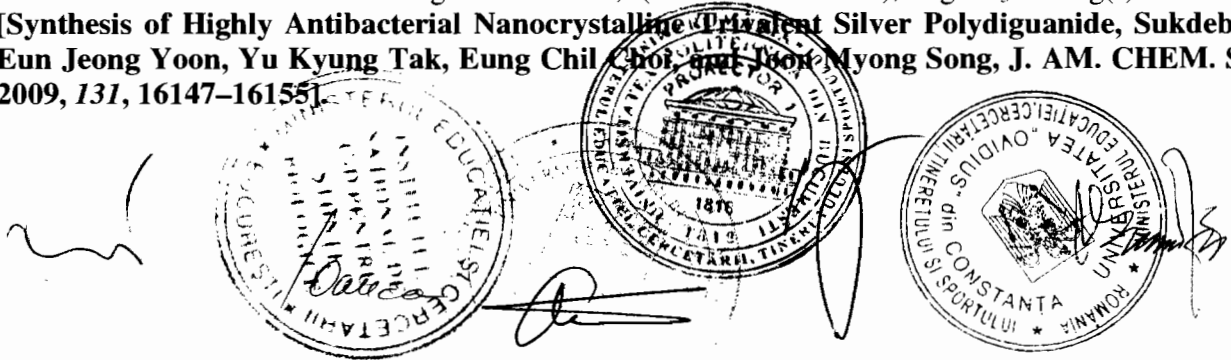
În ultimii ani există o preocupare și o cerere crescută de realizare de agenți antimicrobieni frecvent comercializați, ca principali ingrediente activi alături de alcooli, iod, iodoform, hexaclorofen fiind și clorhexidina (CHX). CHX este activă împotriva bacteriilor Gram pozitive și mai puțin activă 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](http://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 discuri bioadezive cu activitate antimicrobiană, propuse în cadrul brevetului, destinate exercitării acțiunii dezinfectante a complexilor 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 mucoaselor și pentru igiena orală.

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 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), AgNO<sub>3</sub> și Ag(I)-sulfadiazina [Synthesis of Highly Antibacterial Nanocrystalline **Organic 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].



Complecsi 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].

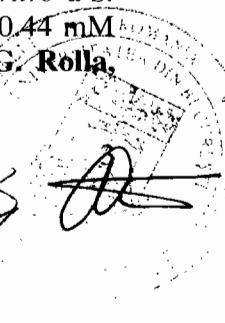
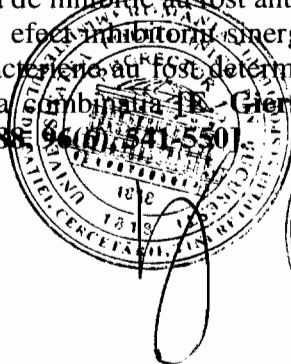
Actiunea antimicrobiana a unor astfel de complecsi CHX-Ag(III) este superioara celei a ligandului liber sau a ionului Ag(I) in compusii AgNO<sub>3</sub> sau Ag(I)-sulfadiazina, utilizati deja in tratamentul clinic al infectiilor bacteriene. Articole destinate uzului medical (instrumentar cu pelicula 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].

Complecsi 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 complecsi [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 complecsi 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 complecsii [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 complecsilor [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 inhibitor sinergic asupra cresterii *in vitro* a *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 combinata [E. Gierstein, A. A. Scheie, G. Rolla, Scandinavian Journal of Dental Research, 1985, 94(6), 541-550]



Ionii de zinc, clorhexidina (CHX) si clorura de cetilpiridiniu sunt compusi cunoscuti pentru inhibarea compusilor volatili pe baza de S (VCS). Ionii de zinc la concentratia de 1% au un gust neplacut, este de dorit sa fie eficienti la concentratii mai mici.

CHX are gust neplacut la 0.2%. Zn are cel mai bun efect anti-VCS in concentratia de 1%, 1h, CHX are acelasi efect la 0.2%, in 3h [A. Young, G. Jonski, G. Rolla, **European Journal of Oral Sciences, 2003, 111(5), 400.**].

Cuprul este un metal de interes clinic, metal esential in nutritia umana si are toxicitate redusa.

Clorhexidina si  $Cu^{2+}$ , solutii de 1.1 mM au fost folosite in experimente vizand reducerea placii bacteriene. Clorhexidina, in concentratia 1.1 mM, este mai eficienta decat  $Cu^{2+}$  [S. M. Waler, G. Rolla, **Scandinavian Journal of Dental Research, 1982, 90(2), 131-133**].

Complecsi pe bază de CHX-I, se regăesc în următoarele formulări: [GB1128833/1966] și [PEP1340490B1/2003], colutoriu pe baza de clorhexidină, sub formă de solutie pentru igiena orala bazata pe clorhexidina si acid ascorbic, care nu are ca efect secundar pigmentarea dintilor. La solutia de clorhexidina si acid ascorbic (cu rol de reducere a  $Fe^{3+}$  la  $Fe^{2+}$ , impiedicarea reactiilor Maillard) se adauga sodiu metabisulfid care are rolul de a stabili acidul ascorbic (impiedicarea oxidarii acestuia) in solutie apoasa. Cu citrat de sodiu pH-ul colutorului este pastrat la valori: 5.7-6.3, domeniu in care activitatea clorhexidinei este maxima

Alte patente ce conțin compuși pe bază de clorhexidină [WO 03/096999 A1], Formulari pentru mascarea gustului neplacut (compozitia 1.4% wt. NaF, 4.3% wt. clorhexidina acetat, 14.3% aspartam, 74.0-74.3% celuloza microcristalina, 5.7% polioxietilenglicol 4000, 0.0-0.3% ulei de menta; [WO 03/084461 A2], Formulari 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 in concentratii 1%, 0.5%, 0.1%, cel putin 0.01%.

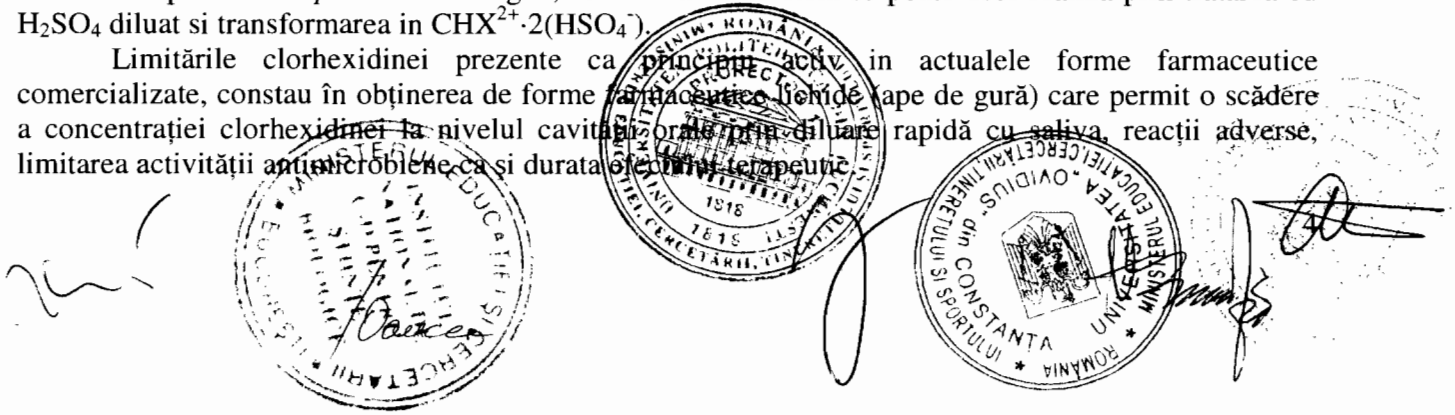
In prezent se produc si se comercializeaza un numar insemnat de medicamente antiseptice care contin ca substanta activa clorhexidina, administrate sub forma de solutii, ape de gura sau geluri, pentru uz extern, ca OTC [1], Agenda Medicala. Editura Medica, Bucuresti, 2009, Memomed, Editia 15, Editura Minesan si Editura Universitara, 2009, in:

1. **Afectiuni oro-dentare, protetica-ortodontie** (Corsodyl Mint Mouthwash solutie - SmithKline Beecham/Anglia; Corsodyl gel - SmithKline Beecham/Anglia; Klorhexidin Dental solutie – ACO; Plack out solutie –Santa/Grecia; Plack out gel - Santa/Grecia; Peridex – Procter & Gamble Comp.; Dentosmin-P- Arzneimittelwerk/Germania; Trachisan– Engelhard/Germania)
2. **Afectiuni cutanate, ginecologice si antisepsia suprafetelor** (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 Ltd./Anglia; Hibitane – ICI-Zeneca/Anglia; Septofort – Pharmavit)

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

Transformarea ligandului intr-o forma hidrosolubila. CHX (baza libera) este insolubila in apa si exista doar la  $pH > 12$ . CHX este folosita ca sare a unor acizi organici: CHX diacetat, CHX diclorhidrat, CHX digluconat. Totusi, posibilitatea unor interactii nedorite a ionului metalic cu alte specii organice sau anorganice sau coprecipitarea face din aceste specii – surse nu foarte potrivite de ligand CHX. Intrucat valorile  $pK_a$  pentru CHX (2.2 si 10.3) arata ca CHX este diprotonata pe intreg domeniul de valori corespunzatoare pH-ului fiziologic., solubilizarea acesteia se poate usor realiza prin tratarea cu  $H_2SO_4$  diluat si transformarea in  $CHX^{2+} \cdot 2(HSO_4^-)$ .

Limitările clorhexidinei prezente ca principiu activ in 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, limitarea activității antimicrobiene, ca și durată de viață terapeutică.



**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.

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 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.

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

- formularea de discuri bioadezive folosind ca ligand complexul diacetat de clorhexidină cu săruri de Cu (II) și Zn (II) permite prelungirea acțiunii terapeutice și păstrarea coeziunii față de fenomenele de eroziune salivară și mecanică
- forma farmaceutică se încadrează în parametrii de calitate oficiali
- preparatul farmaceutic se menține un timp prelungit la nivel bucal pentru a realiza o concentrație crescută a substanței medicamentoase eliberate
- preparatul farmaceutic își păstrează coeziunea față de fenomenele de eroziune salivară și mecanică.
- activitatea antimicrobiană evaluată *in vitro* a evidențiat potențarea activității față de clorhexidină diacetat și sărurile metalice propriu-zise.

Pentru obținerea preparatelor farmaceutice de tip discuri bioadezive care imobilizează un sistem care conține o substanță activă, pe locul de acțiune și care permite resorbția sa mai ușoară, complecși metalici ai clorhexidinei. În cazul invenției de față, folosirea unei substanțe active este destinată exercitării unei acțiuni locale, iar datorită sistemului bioadeziv utilizat această acțiune va fi prelungită ceea ce va permite îmbunătățirea eficacității terapeutice. Adeziunea pe suprafețele biologice se bazează pe mecanisme particulare care depind de structura stratului bioadeziv, precum și de natura și structura formei farmaceutice utilizate.

Gelatina se lasă să se îmbibe aproximativ 30 de minute cu soluția conservantă, după care se aduce pe baie de apă, se adaugă glicerolul și sorbitolul 70% și se încălzește în continuare până la dizolvarea completă a gelatinei. Într-o porțiune de soluție *p*-hidroxibenzoat de propil – *p*-hidroxibenzoat de metil (1: 3) reținută inițial se dizolvă substanța activă, complecși metalici ai clorhexidinei, iar soluția obținută se adaugă peste amestecul semifluidificat, agitând cu grijă pentru a evita încorporarea aerului în masă. Cu ajutorul unei seringi gradate, se prelevează volume fixe din soluția caldă și se plasează în tipare de polietilenă. După gelificare, la temperatura camerei, discurile sunt scoase din tipare și se mențin la temperatura camerei, timp de 24 ore. După preparare discurile bioadezive obținute se supun controlului calitativ, în care se determină proprietățile organoleptice, grosime, uniformitatea masei, pH-ul suprafeței, capacitatea de îmbibare și densitatea relativă, conform F.R.X, 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 discuri bioadezive pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei.

**Tabel 1.** Exemple nelimitative de realizare a invenției

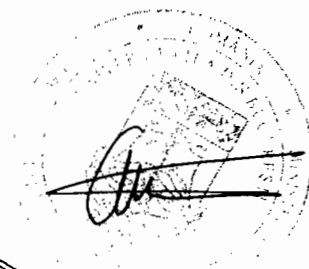
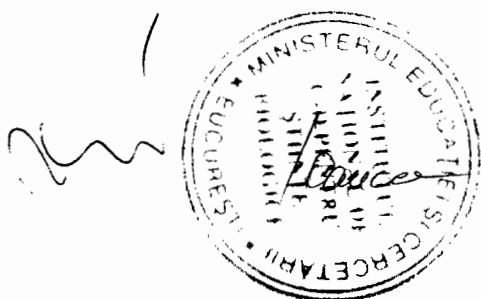
Nr. Crt.	Denumirea substanței	Cantitatea (g) %	
		Exemplul 1	Exemplul 2
1.	Diacetat de 1,1'- hexameten-bis-[5-(4-clorfenil)- biguanido] cupru și zinc	0,05- 0,1	0,01 - 0,1
2.	Gelatină	20 - 30	25 - 35
3.	Glicerol	5 - 10	10 - 20
4.	Sorbitol 70%	4 - 10	5 - 9
5	Soluție <i>p</i> -hidroxibenzoat de propil – <i>p</i> - hidroxibenzoat de metil (1: 3)	50 - 70	35 - 60

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

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

Caracteristica	Rezultate
Aspect	Discuri netede la suprafață, translucide, de culoare gălbuie, fără bule de aer
Grosimea	1,55 – 2,15 mm
<i>pH</i> -ul suprafeței	4,5 – 6,25
Uniformitatea masei preparatelor unidoză	0,090 – 0,120 g
Indice de îmbibare	0,920 – 2, 450

Procedul de obținere a preparatelor farmaceutice pe bază de discuri bioadezive 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 discuri bioadezive ce conțin complecși metalici ai clorhexidinei, 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 și combinațiile complexe din care au fost obținute.

Preparatele farmaceutice topice de uz extern pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei, condiționate sub formă de discuri 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 condiționate 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 condiționat sub formă de discuri 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 discuri bioadezive 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.

*Handwritten signature*



*Handwritten signature*



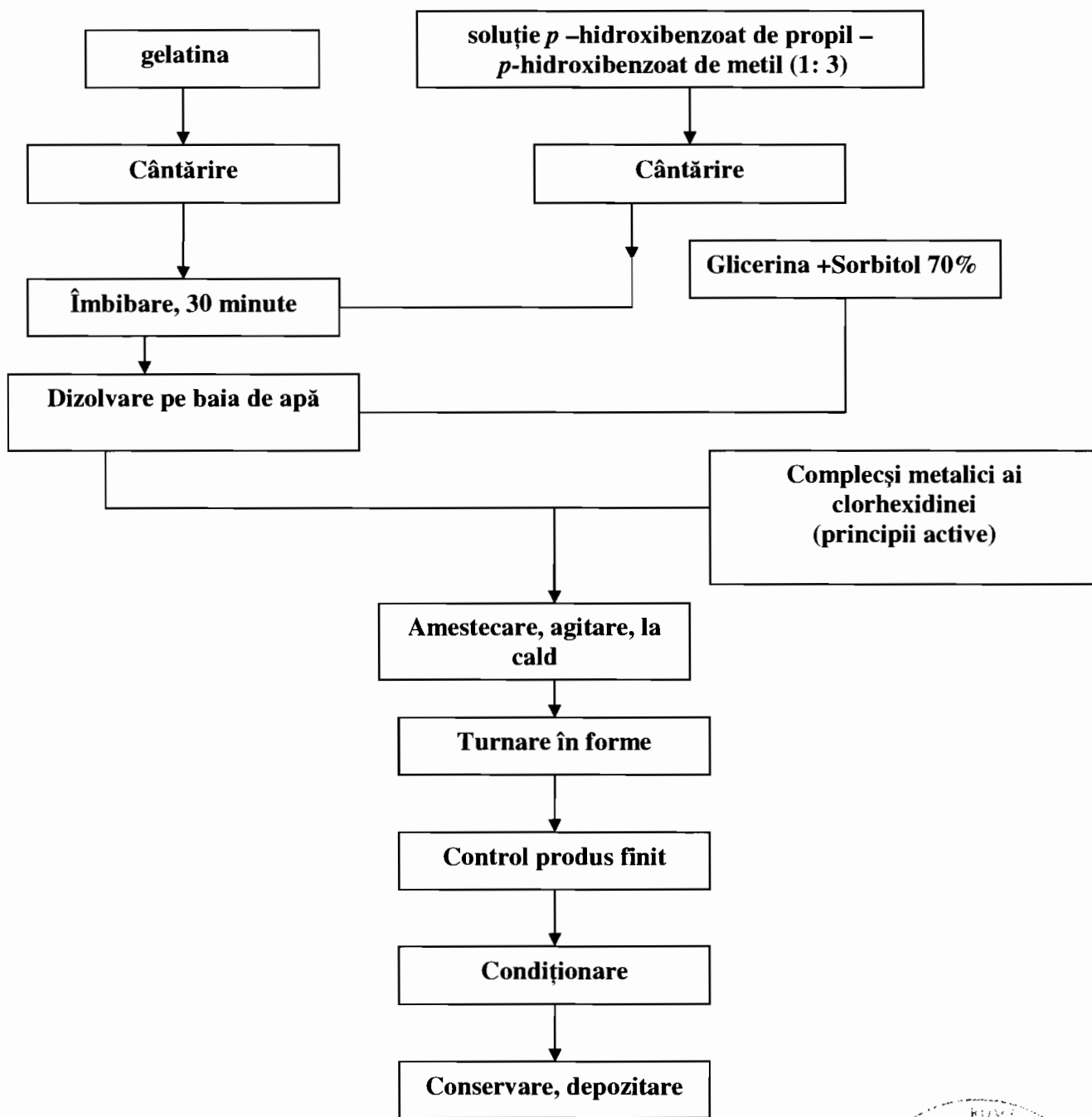
## Revendicări

1. Preparate farmaceutice de tip discuri bioadezive pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei **caracterizate prin aceea că** sunt constituite din principiul activ complecși metalici ai clorhexidinei (0,01 – 0,1%), soluție p –hidroxibenzoat de propil – p hidroxibenzoat de metil (1: 3) (35 – 70%), gelatină (20 – 35%), sorbitol 70% (4 – 10%), glicerină (5 – 20%), procentele fiind în greutate.
2. Preparate farmaceutice de tip discuri bioadezive pe baza de complecși metalici ai clorhexidinei conform Revendicării 1, **caracterizate prin aceea că** se prezintă sub formă discuri netede la suprafață, translucide, de culoare gălbuie, fără bule de aer, cu pH-ul suprafeței cuprins între 4,5 – 6,25.
3. Procedul de obținere a preparatelor farmaceutice de tip discuri bioadezive pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei de la Revendicarea 1 **caracterizat prin aceea că** gelatina se lasă să se îmbibe aproximativ 30 de minute cu soluția conservantă, după care se aduce pe baia de apă, se adaugă glicerolul și sorbitolul 70% și se încălzește în continuare până la dizolvarea completă a gelatinei. Într-o porțiune de soluție conservantă reținută inițial se dizolvă substanța activă, complecși metalici ai clorhexidinei și soluția obținută se adaugă peste amestecul semifluidificat, agitând cu grijă pentru a evita încorporarea aerului în masă. Cu ajutorul unei seringi gradate, se prelevează volume fixe din soluția caldă și se plasează în tipare de polietilenă. După gelificare, la temperatura camerei, discurile sunt scoase din tipare și se mențin la temperatura camerei timp de 24 ore și se condiționează în cutii de aminoplast, conservare la loc răcoros, ferite 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 preparatelor farmaceutice de tip discuri bioadezive pe bază de compleși metalici ai clorhexidinei



*[Handwritten signature]*

