



(12)

## BREVET DE INVENȚIE

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

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

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

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

(73) Titular:

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

(72) Inventatori:

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

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

(56) Documente din stadiul tehnicii:

- US 2005/0180927 A1; WO 2005/084627 A1;
- WO 03096999 A1

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



# RO 127727 B1

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

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

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

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

32           Preparatele farmaceutice de tip discuri bioadezive cu activitate antimicrobiană,  
33 propuse în cadrul brevetului, destinate exercitării acțiunii dezinfectante a complecșilor  
34 metalici printr-un efect sinergic datorat reunirii acțiunii antibacteriene și antifungice a  
35 clorhexidinei și a derivaților săi cu cea a ionilor metalici Zn, Cu și Ag, concomitent cu  
36 creșterea eficacității terapeutice, se pot utiliza pentru tratamentul mucoaselor și pentru igiena  
37 orală.

38           Capacitatea antibacteriană a ionilor de argint este corelată cu starea de oxidare și  
39 este dovedit faptul ca ionii de argint în stări de oxidare II și III au o acțiune antibacteriană mai  
40 bună/mai eficientă și mai puternică decât Ag(I). Totuși, AgNO<sub>3</sub> și alți complecși, cum ar fi  
41 Ag(I)-sulfadiazina sunt agenți antibacterieni eficienți cu Ag(I). Un complex Ag(III)-CHX sub  
42 formă nanocristalină - sintetizat prin tehnica microemulsiei inverse - a prezentat activitate  
43 antibacteriană puternică pe bacterii Gram-pozitive (*Enterococcus faecalis* (ATCC 29212),  
44 *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228),  
45 *Propionibacterium acnes* (ATCC 6919)) și Gram-negative (*Acinetobacter calcoaceticus*  
46 (ATCC 23055), *Citrobacter freundii* (ATCC 6750), *Klebsiella pneumonia* (ATCC 10031), și  
47 *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853)) și pe tulpini rezistente la metilicilină de

# RO 127727 B1

*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, 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 obținuți sub formă de compoziții stabile la temperatura ambiantă, compatibile cu materialele utilizate ca substrat în dispozitivele medicale, și au fost utilizate în tratamentul sau profilaxia infecțiilor microbiene (bacteriene) [US WO 2007/000590 A1], [US 2006/0051385 A1].

Acțiunea antimicrobiană a unor astfel de complecși CHX-Ag(III) este superioară celei a ligandului liber sau a ionului Ag(I) în compușii AgNO<sub>3</sub> sau Ag(I)-sulfadiazina, utilizați deja în tratamentul clinic al infecțiilor bacteriene. Articole destinate uzului medical (instrumentar cu pelicula antiseptică, e.g. sonde de inhibare - evitarea infecțiilor nosocomiale, pansamente antimicrobiene bioadezive) produse prin impregnarea cu CHX-Ag(III) (prin imersare în soluția de complex) sau prin acoperirea cu CHX-Ag(III) pulbere pot fi păstrate perioade îndelungate (câțiva ani) la presiunea și temperatura ambiantă în ambalaje sterile tradiționale. CHX-Ag(III) dispersat prin amestecare mecanică în IntraSite Gel (Smith&Nephew Medical Ltd.) conduce la obținerea unui hidrogel stabil chimic cu acțiune antimicrobiană față de *Staphylococcus aureus* (zona de inhibiție = 6,4 mm), *Pseudomonas aeruginosa* (zona de inhibiție = 5,4 mm) [US 2002/0072480 A1], [US WO 2007/000590 A1].

Complecși ai CHX cu Ag(I) și Ag(II): [Ag(CHX)]<sup>+</sup> și [Ag(CHX)]<sup>2+</sup> au prezentat activitate antibacteriană superioară și viteze letale mai mari în comparație cu clorhexidina și AgNO<sub>3</sub> și pot reprezenta o nouă generație/clasă de agenți antibacterieni în tratamentul rănilor. Acești complecși [Ag(CHX)](NO<sub>3</sub>) și [Ag(CHX)](NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> au fost sintetizați prin precipitare din soluții apoase neutre sau slab acide (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 2N) de clorhexidină (CHX) și AgNO<sub>3</sub>. Complexul [Ag(CHX)](NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> cu Ag(II) a fost obținut în 2 etape: oxidarea Ag(I) din soluția 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 antibacteriană a acestor complecși a fost stabilită prin determinarea concentrațiilor MIC și MBC pe 4 bacterii Gram-pozitive și pe 4 bacterii Gram-negative: *Acinetobacter calcoaceticus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter freundii*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*. Concentrațiile MIC pentru complecșii [Ag(CHX)]<sup>+</sup> și [Ag(CHX)]<sup>2+</sup> au fost mult mai scăzute decât cele ale clorhexidinei, AgNO<sub>3</sub> și complexului Ag-sulfadiazină. Vitezele letale/biocide ale complecșilor [Ag(CHX)]<sup>+</sup> și [Ag(CHX)]<sup>2+</sup> pe bacteriile testate au fost de 2-8 ori mai mari decât cele corespunzătoare clorhexidinei sau AgNO<sub>3</sub> la concentrații egale cu MIC sau de 4 ori mai mari decât aceasta.

În studiile clinice, produsele de îngrijire orală (pasta de dinți, ape de gură) ce conțin amestecuri clorhexidină: Zn(II) s-au dovedit mult mai eficiente în controlul formării plăcii dentare, gingivitei și a compușilor cu sulf volatili din cavitatea bucală (i.e. respirație mirositoare, halenă) decât produsele care au în componență doar clorhexidină.

Apa de gură cu CHX este extensiv utilizată ca adjuvant în tratamentul periodontitei și există studii preliminare care arată că CHX inhibă numeroase activități glicozidice și proteolitice ale bacteriilor orale, e.g. *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].

1 Activitățile enzimelor răspunzătoare de durerea gingivală lys (Kgp) și arg (2 forme, RgpB și  
HrgpA) au fost măsurate în prezența unor concentrații variabile de CHX și în prezența  
3 amestecului CHX:Zn. Constantele de inhibiție ( $K_i$ ) au fost determinate în ambele cazuri.  
RgpB, HrgpA și Kgp au fost inhibitate de clorhexidina cu  $K_i$  cu valori în domeniul micromolar.  
5 Pentru RgpB și HrgpA, efectele inhibitorii ale CHX au fost potentate de 30 de ori la  
adăugarea Zn(II). Interacția CHX-Zn(II) determină un efect sinergic în inhibarea HrgpA și  
7 RgpB. Pentru Kgp, efectele Zn(II) și CHX în activitatea de inhibiție au fost antagonice.

Ionii de zinc și clorhexidina prezintă un efect inhibitoriu sinergic asupra creșterii *in*  
9 *vitro* a *S. sobrinus* și *S. sanguis*. Efectele asupra plăcii bacteriene au fost determinate pentru  
8,0 mM, 0,44 mM CHX și a combinării celor două, mai eficientă combinația [E. Gierstein, A.  
11 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  
13 pentru inhibarea compușilor volatili pe bază de S (VCS). Ionii de zinc la concentrația de 1%  
au un gust neplăcut, este de dorit să fie eficienți la concentrații mai mici.

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

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

Clorhexidina și  $\text{Cu}^{2+}$ , soluții de 1,1 mM au fost folosite în experimente vizând  
21 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-  
23 133].

Complecși pe bază de CHX-I, se regăsesc în următoarele formulări: [GB  
25 1128833/1966] și [PEP 1340490 B1/2003], colutoriu pe bază de clorhexidină, sub formă de  
soluție pentru igiena orală bazată pe clorhexidină și acid ascorbic, care nu are ca efect  
27 secundar pigmentarea dinților. La soluția de clorhexidină 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  
29 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  
31 clorhexidinei este maximă.

Alte brevete ce conțin compuși pe bază de clorhexidină [WO 03/096999 A1],  
33 Formulări pentru mascarea gustului neplăcut (compoziția 1,4% wt. NaF, 4,3% wt. clor-  
hexidină acetat, 14,3% aspartam, 74,0 - 74,3% celuloză microcristalină, 5,7% polio-  
35 xietilenglicol 4000, 0,0-0,3% ulei de mentă; [WO 03/084461 A2], Formulări orale ce conțin  
clorhexidină sau săruri (digluconat, diacetat, diclorhidrat), sare de zinc, gluconat de zinc și  
37 agent de mascare/aromatizare - zaharină sau sare a zaharinei; [US 2005/0191247 A1],  
complecși ai clorhexidinei cu săruri de  $\text{Cu}^{2+}$  și  $\text{Zn}^{2+}$ , sunt prezente în concentrații 1%, 0,5%,  
39 0,1%, cel puțin 0,01%.

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

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

# RO 127727 B1

2. Afecțiuni 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/VAnglia; 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  $pH > 12$ . CHX este folosită ca sare a unor acizi organici: CHX diacetat, CHX diclorhidrat, CHX digluconat. Totuși, posibilitatea unor interacții nedorite a ionului metallic cu alte specii organice sau anorganice sau coprecipitarea face din aceste specii - surse nu foarte potrivite de ligand CHX. Întrucât valorile  $pK_a$  pentru CHX (2,2 și 10,3) arată că CHX este diprotonată pe întreg domeniul de valori corespunzătoare  $pH$ -ului fiziologic, solubilizarea acesteia se poate ușor realiza prin tratarea cu  $H_2SO_4$  diluat și transformarea în  $CHX^{2+} \cdot 2(HSO_4^-)$ .

Limitările clorhexidinei prezente ca principiu activ în actualele forme farmaceutice comercializate, constau în obținerea de forme farmaceutice lichide (ape de gură) care permit o scădere a concentrației clorhexidinei la nivelul cavității orale prin diluare rapidă cu salivă, reacții adverse, limitarea activității antimicrobiene ca și durata efectului terapeutic.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în prezentarea de preparate farmaceutice de tip discuri bioadezive pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei pentru tratamentul mucoaselor, pentru acțiunea dezinfectantă, antimicrobiană și un procedeu de obținere a acestora.

Preparatele farmaceutice de tip discuri bioadezive pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei conform invenției, sunt constituite din 0,01...0,1% complecși metalici ai clorhexidinei, 35...70% soluție p-hidroxibenzoat de propil : p-hidroxibenzoat de metil, în raport de 1:3, 20...35% gelatină, 4...10% sorbitol 70%, 5...20% glicerină, procentele fiind în greutate.

Procedeu de obținere a preparatelor farmaceutice de tip discuri bioadezive pe bază de complecși metalici conform invenției, înlătură dezavantajele de mai sus prin aceea că gelatina se lasă să se îmbibe aproximativ 30 min 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, iar 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, se prelevează volume fixe cu ajutorul unei seringi gradate, din soluția caldă și se plasează în tipare de polietilenă, iar după gelificare, la temperatura camerei, discurile sunt scoase din tipare și se mențin la temperatura camerei timp de 24 h și se condiționează în cutii de aminoplast, conservare la loc răcoros, ferite de lumină.

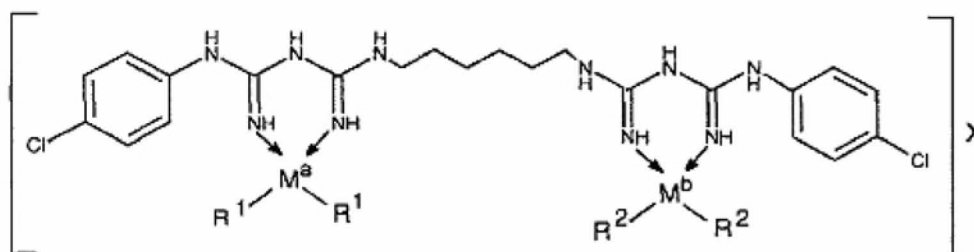
Prin aplicarea invenției, se obțin următoarele avantaje:

- 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;

# RO 127727 B1

1 - activitatea antimicrobiană evaluată *in vitro* a evidențiat potențarea activității față de  
2 clorhexidină diacetat și sărurile metalice propriu-zise.

3 Prin asocierea clorhexidinei și a sărurilor acesteia, cu ioni metalici cu activitate  
4 farmacologică proprie (antibacteriană, antifungică, cicatrizantă, antiinflamatoare) în compuși  
5 cu proprietăți dezinfectante și antimicotice, se pot elimina problemele generate de utilizarea  
6 CHX libere. Complecși metalici ai clorhexidinei ca agenți antimicrobieni au structura  
7 corespunzătoare formulei generale:



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

18 în care

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

20  $R^1$  sunt fiecare Cl sau împreună  $CH_3COO$

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

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

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

28 Într-un alt aspect al invenției, preparatele farmaceutice de tip discuri bioadezive pe  
29 bază de complecși metalici ai clorhexidinei elimină reacțiile adverse (dermatite iritante de  
30 contact -CHX liberă) și minimalizarea efectelor secundare (gingivite descuamative, deco-  
31 lorarea dinților și a limbii, alterarea gustului, alergii care pot conduce la șoc anafilactic);

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

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

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

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

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

# RO 127727 B1

Gelatina se lasă să se îmbibe aproximativ 30 min 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 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 h. 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.

În continuare se prezintă 2 exemple nelimitative de realizare a invenției, în legătură cu tabelul 1 și cu figura care reprezintă schema tehnologică a procedurii de obținere a preparatelor farmaceutice de tip discuri bioadezive pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei.

**Exemplul 1.** 20 g gelatină se lasă să se îmbibe aproximativ 30 min cu 50 g soluție conservantă, după care se pun pe baia de apă, se adaugă 5 g glicerol și 4 g sorbitol 70% și se încălzește în continuare până la dizolvarea completă a gelatinei, iar într-o porțiune de soluție conservantă reținută inițial se dizolvă 0,05 g complecși metalici ai clorhexidinei și soluția obținută se adaugă peste amestecul semifluidificat, agitând cu grijă pentru a evita încorporarea aerului în masă, apoi se prelevează volume fixe de 1 mL cu ajutorul unei seringi gradate, din soluția caldă și se plasează în tipare de polietilenă, iar după gelificare, la temperatura camerei, discurile sunt scoase din tipare și se mențin la temperatura camerei timp de 24 h și se condiționează în cutii de aminoplast, conservare la loc răcoros, ferite de lumină.

**Exemplul 2.** 35 g gelatină se lasă să se îmbibe aproximativ 30 min cu 60 g soluție conservantă, după care se pun pe baia de apă, se adaugă 20 g glicerol și 9 g sorbitol 70% și se încălzește în continuare până la dizolvarea completă a gelatinei, iar într-o porțiune de soluție conservantă reținută inițial, se dizolvă 0,1 g complecși metalici ai clorhexidinei și soluția obținută se adaugă peste amestecul semifluidificat, agitând cu grijă pentru a evita încorporarea aerului în masă, apoi se prelevează volume fixe de 2 mL cu ajutorul unei seringi gradate, din soluția caldă și se plasează în tipare de polietilenă, iar după gelificare, la temperatura camerei, discurile sunt scoase din tipare și se mențin la temperatura camerei timp de 24 h și se condiționează în cutii de aminoplast, conservare la loc răcoros, ferite de lumină.

Tabelul 1 37

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 p-hidroxibenzoat de propil : p-hidroxibenzoat de metil (1: 3)	50 - 70	35 - 60

# RO 127727 B1

1 Se obțin preparate farmaceutice de tip discuri bioadezive conform invenției, cu  
caracteristicile fizico - chimice din tabelul 2.

3 Tabelul 2

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

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

13  
15 Procedul de obținere a preparatelor farmaceutice de tip discuri bioadezive conform invenției, constă în următoarea schemă tehnologică prezentată în figură.

17 În urma studiului efectuat privind activitatea antimicrobiană s-a observat că  
preparatele farmaceutice de tip discuri bioadezive ce conțin complecși metalici ai  
19 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  
21 și combinațiile complexe din care au fost obținute.

23 Preparatele farmaceutice topice de uz extern pe bază de complecși metalici ai  
clorhexidinei, condiționate sub formă de discuri bioadezive au fost testate *in vitro* in culturi  
de fibroblaste. Pentru testarea efectului compușilor studiați asupra celulelor s-au analizat  
25 viabilitatea celulară (prin metoda cu MTT) și morfologia celulară. Citotoxicitatea a fost testată  
prin metoda extractului (în cazul produselor condiționate sub formă solidă), luând în lucru mai  
27 multe concentrații ale extractelor și mai multe grade de diluție ale produselor sub formă de  
soluție. Rezultatele obținute au demonstrat un pronunțat efect citotoxic al produselor în forma  
29 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  
31 de modificare a morfologiei fibroblastelor, acestea având o viabilitate de peste 95% după 24  
h de cultivare în prezența respectivelor extracte.

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



# RO 127727 B1

## Revendicări

1. Preparate farmaceutice de tip discuri bioadezive pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei, **caracterizate prin aceea că** sunt constituite din 0,01...0,1% complecși metalici ai clorhexidinei, 35...70% soluție p-hidroxibenzoat de propil : p-hidroxibenzoat de metil, în raport de 1:3, 20...35% gelatină, 4...10% sorbitol 70%, 5...20% glicerină, procentele fiind în greutate. 3 5 7
2. Preparate farmaceutice de tip discuri bioadezive, conform revendicării 1, **caracterizate prin aceea că** se prezintă sub formă de discuri netede la suprafață, translucide, de culoare gălbuie, fără bule de aer, cu pH-ul suprafeței cuprins între 4,5 și 6,25, topice de uz extern, care prezintă activitate antimicrobiană și antioxidantă, având acțiune dezinfectantă și antimicotică, sunt biocompatibile, au toxicitate redusă sau neglijabilă și nu sunt factori poluanți ai mediului. 9 11 13
3. Procedeu de obținere a preparatelor farmaceutice de tip discuri bioadezive pe bază de complecși metalici ai clorhexidinei, definite în revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că** gelatina se lasă să se îmbibe aproximativ 30 min cu soluția conservantă, după care se pune pe baia de apă, se adaugă glicerolul și sorbitolul 70% și se încălzește în continuare până la dizolvarea completă a gelatinei, iar într-o porțiune de soluție conservantă reținută inițial, se dizolvă complecșii metalici ai clorhexidinei și soluția obținută se adaugă peste amestecul semifluidificat, agitând cu grijă pentru a evita încorporarea aerului în masă, se prelevează volume fixe cu ajutorul unei seringi gradate, din soluția caldă și se plasează în tipare de polietilenă, iar după gelificare, la temperatura camerei, discurile sunt scoase din tipare și se mențin la temperatura camerei timp de 24 h și se condiționează în cutii de aminoplast, conservare la loc răcoros, ferite de lumină. 15 17 19 21 23

