



(12)

## BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2011 00698**

(22) Data de depozit: **20/07/2011**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/08/2018** BOPI nr. **8/2018**

(41) Data publicării cererii:  
**30/04/2013** BOPI nr. **4/2013**

(73) Titular:  
• **ZANOSCHI I. CHRISTACHE, STR.PINULUI**  
**NR.9, IAȘI, IS, RO**

(72) Inventatori:  
• **ZANOSCHI I. CHRISTACHE, STR.PINULUI**  
**NR.9, IAȘI, IS, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:  
**EP 1890687 B1; WO 2004/030665**

(54) **DICLOFENAC GEL**



# RO 128268 B1

1 Prezenta invenție se referă la gel de diclofenac 8%, folosit pentru tratamentul durerilor din artrita reumatoidă, osteoartrită, spondilită anchilozantă, dureri musculare cauzate de miozită, tendinite, bursite etc.

3 Poliartrita reumatoidă este o afecțiune sistemică cronică de natură autoimună, ce se caracterizează prin sinovită și serozită (inflamația suprafețelor articulare, seroaselor pericardice, pleurei), dar și prin apariția nodulilor reumatoizi și vasculitei. Poliartrita reumatoidă este o boală frecventă (1% din populație este afectată), cu predominanță net feminină (3 bolnavi din 4 sunt femei). Face parte din bolile autoimune în cursul cărora organismul produce anticorpi (factor reumatoid) îndreptați împotriva propriilor țesuturi. Poliartrita reumatoidă debutează, în general, între 40 și 60 de ani, fără vreun factor declanșant cunoscut. Ea afectează îndeosebi articulațiile membrelor, în particular pe cele ale mâinilor, încheieturii mâinii, antepiciorului; aceste atingeri, de gravitate foarte variabilă, sunt, în general, bilateral și simetrice.

13 Mecanismul de acțiune al diclofenacului, deși nu este în întregime cunoscut, constă în inhibiția sintezei de prostaglandine prin inhibiția ciclooxygenazei (COX) care participă la sinteza acesteia, mecanism mediat via sinteză ADN. De asemenea, sunt dovezi că diclofenacul inhibă căile lipoxigenazei, intervenind astfel în reducerea de leucotriene (autocoizi pro-inflamatori), mecanismul fiind reprezentat de inhibiția fosfolipazei A<sub>2</sub>. Prin mecanismul său de acțiune diclofenacul, ca agent antiinflamator nesteroidic (AINS), acționează la diferite niveluri ale proceselor inflamatorii autoimune, reducând inflamația, durerea și febra.

21 Deși sunt multe informații în literatură privind concentrația gelurilor de diclofenac de 5% și până la 10...12%, adevărul este că aceste concentrații de peste 5% și mai ales peste 8% sunt foarte greu de realizat deoarece diclofenacul nu poate fi dizolvat complet sau, dacă este dizolvat, precipită ulterior. Gelurile astfel obținute nu au concentrații uniforme și nu sunt stabile.

25 În prezenta compoziție, pentru aducerea în soluție, adică pentru solubilizarea diclofenacului, substanță medicamentoasă greu solubilă peste concentrația de 5%, se folosește o substanță adjuvantă, ca agent de solubilizare, și anume, acidul epsilon aminocaproic în soluție apoasă de 2%, fapt ce permite realizarea de concentrații uniforme și stabile de 5...12% de diclofenac.

31 În literatura de specialitate sunt o serie de lucrări care prezintă concentrații de diclofenac de 5...8%.

33 **EP 1890687 B1** descrie o formulare farmaceutică sub formă de gel conținând diclofenac sodic, pentru care se menționează că nu este esențială o limită inferioară sau superioară, deși se specifică drept adecvată o concentrație de 0,3...10% în greutate.

35 **WO 2004/030665** descrie o compoziție de gel transparent de diclofenac pentru administrare transdermică, ce conține diclofenac sodic într-o concentrație de 4,2...10% în greutate. Ca excipienți se menționează: propilenglicolul, methocelul (hidroxipropilmetilceluloza), metilparabenul (p-hidroxibenzoatul de metil), parfumuri, edetat de sodiu și apă deionizată.

39 Spre deosebire de **EP 1890687 B1** și **WO 2004/030665**, în prezenta compoziție, pentru a realiza concentrații mărite reale de 5...12% de diclofenac, se adaugă acid epsilon aminocaproic (EAC), ce solubilizează sarea de diclofenac și ajută la formarea de geluri uniforme și stabile.

43 Prezenta compoziție folosește drept conservant Euxilul, și nu P-hidroxibenzoatul de metil, din cauza proprietăților cancerigene pe care acesta le prezintă. O altă observație la brevetul **EP 1890687 B1** este că folosește salicilatul de metil cu proprietăți analgezice slabe, lângă o substanță cu acțiune analgezică puternică, astfel că nu se vede sensul asocierii acestora.

# RO 128268 B1

Aceleași aprecieri critice sunt și la al doilea brevet, **WO 2004/030665**, în care, pentru conservarea gelului de diclofenac, se folosesc metil-parabeni scoși din uz pentru considerentele de mai sus. 1 3

În plus față de cele două brevete de mai sus, gelul de diclofenac pe care îl prezentăm conține acceleratori de absorbție cutanată (dietilenglicol monoetil eter sau transcutol) care măresc absorbția cutanată a preparatului. 5

Ca urmare, pentru a realiza geluri uniforme, stabile și cu concentrații mari de diclofenac, este necesar ca sarea de diclofenac să fie complet dizolvată, în vederea menținerii acestuia în stare uniformă și stabilă de solvit. 7 9

În felul acesta se pot realiza geluri uniforme și stabile cu concentrație reală de 8...12%, deci superioare celor existente în comerț, cu concentrație de 1-5-8%. 11

Problema pe care o rezolvă invenția este de a realiza un gel uniform și stabil cu concentrația de substanță activă-diclofenac de 5...12 g% care, după administrare, realizează o concentrație locală mai mare de substanță activă la nivelul zonelor afectate. Astfel, se mărește eficiența administrării diclofenacului care, în doze mici, va realiza concentrații terapeutice locale mai mari și, deci, o acțiune antialgică mai eficientă. Dacă ținem cont de faptul că administrarea generală, per os, a diclofenacului (ca și a celorlalte antiinflamatorii nesteroidiene) are consecințe negative asupra tubului digestiv, prin creșterea secreției gastrice și activarea secundară a unei gastrite sau a unui ulcer gastric sau duodenal, realizarea unei concentrații locale cât mai mari fără a afecta funcția gastrică, sau afectarea minimă a acesteia este salutară. 13 15 17 19 21

Gelul de diclofenac 8...12 g% este constituit, conform invenției, din:

- Diclofenac sodic: 8...12 g%, de preferință 8 g%; 23

- Propilenglicol: 15...20 g%, de preferință 17,75 g%;

- Alcool etilic 96°: 15...40 g%, de preferință 37 g%; 25

- Hidroximetilceluloză celuloză: 0,5...3g%, de preferință 1,25 g%;

- Mentol: 1...2 g%, de preferință 2 g%; 27

- Acid epsilon aminocaproic (EAC): 1...2 g%, de preferință 2 g%

- Euxyl PE9010: 0,5...4 g%, de preferință 1 g%; 29

- Dietilenglicol monoetil eter: 0,5...4 g%, de preferință 1,75 g%;

- Polisorbat 80: 0,5...3 g%, de preferință 1 g%; 31

- Apă purificată (la 35°C și pH de 6...6,5): 25...44 g%, de preferință 32 g%.

În continuare se dă un exemplu de realizare a invenției. 33

Operațiunea se efectuează într-un vas de preparare, și se desfășoară în mai multe faze (operații), și anume: 35

1. Prepararea gelului de hidroximetilceluloză.

2. Prepararea soluției de diclofenac sodic și EAC. 37

3. Prepararea soluției de mentol.

4. Amestecarea componentelor după o regulă bine stabilită. 39

5. Dezaerarea sub vid.

*1. Prepararea gelului de hidroximetilceluloză* 41

Se introduce în vasul de preparare o cantitate de apă purificată și se încălzește.

Într-un recipient de polietilenă sau sticlă se introduce hidroximetilceluloză și dietilenglicol monoetil eterul. Se omogenizează până se obține o pastă, care se introduce în cantități mici, sub agitate puternică, în vasul cu apă încălzită. 43 45

Agitarea continuă la turație maximă timp de 30 min, după care se reduce la 10...15 rpm. S-a obținut astfel un gel incolor sau slab gălbui, translucid, ce se lasă în vasul de preparare sub agitare lentă. 47

# RO 128268 B1

1                   2. *Prepararea soluției de Diclofenac sodic și EAC*

2                   În alt vas de preparare se introduce diclofenacul, peste care se adaugă alcool etilic;  
3 se omogenizează și se obține o soluție albicioasă, în care se adaugă EAC și se omoge-  
nizează până la clarificarea amestecului, apoi se adaugă propilenglicolul.

5                   3. *Separat se face prepararea soluției alcoolice de mentol.*

6                   4. *Amestecarea componentelor*

7                   Peste soluția de diclofenac, EAC și mentol se adaugă în fir subțire și sub agitare  
moderată Euxyl. Apoi întreaga soluție este înglobată în masa de gel sub agitare continuă.

9                   5. *Dezaerarea sub vid*

10                  Când s-a constatat că în masa de gel s-a înglobat soluția de diclofenac și celelalte  
11 componente, se oprește agitarea, se examinează aspectul gelului și, dacă este corespon-  
zător, se oprește agitarea.

13                  Se face legătura la pompa de vid.

14                  În timpul dezaerării, agitarea se pornește cu intermitență.

15                  În final, gelul de diclofenac trebuie să aibă un aspect continuu, să fie uniform și fără  
bule de aer.

17                  Avantajele gelului de diclofenac 8...12% sunt următoarele:

18                  - prin aplicarea cutanată se evită posibilitatea afectării digestive, față de administrarea  
19 substanțelor medicamentoase per oral, și, de asemenea, se evită efectul primului pasaj  
hepatic;

21                  - cooperarea facilă a pacienților la aplicarea cutanată a medicamentului;

22                  - efecte îndelungate și îndepărtarea ușoară după încetarea efectului;

23                  - concentrația de 8...12% a medicamentului diclofenac gel asigură un gradient de  
24 concentrație ridicat și pe o perioadă îndelungată de timp, ținând seama de faptul că difuzia  
25 cutanată are loc atât timp cât există o diferență de concentrație între produsul medicamentos  
și suprafața pielii;

27                  - gelul, prin compoziția sa, are proprietăți echilibrate lipofile și hidrofile, fapt ce îi  
asigură un transfer optim prin straturile epidermului și prin derm;

29                  - prezența acceleratorilor de absorbție în formula propusă realizează creșterea per-  
meabilității stratului cornos prin aceea că determină o hidratare și o modificare conforma-  
30 țională, ce le conferă efectul de promotori ai transportului cutanat;

31                  - concentrația crescută de substanță activă, realizată în regiunea aplicării gelului,  
32 determină o creștere a concentrației acestuia în spațiile interstițiale ale țesuturilor învecinate,  
33 reprezentate de elementele anatomice articulare (sinoviale, capsule articulare etc.), fapt ce  
vine să crească eficiența terapeutică a diclofenacului gel 8...12%;

35                  - forma farmaceutică de gel în care diclofenacul este stabilizat în concentrație de  
36 8...12%, asigură concentrațiile mari locale terapeutice;

37                  - efectul terapeutic se obține cu doze mult mai mici față de administrarea sistemică  
38 (un comprimat de diclofenac conține 75 mg substanță activă, administrându-se 2 cp/zi, iar  
39 2...3 ml de gel care se aplică extern la o administrare conțin 20...30 mg, din care o cantitate  
40 și mai mică va traversa bariera tegumentară);

41                  - administrarea locală nu realizează concentrații sistemice la fel de mari ca în admi-  
42 nistrarea per os sau intrarectală, fapt care este benefic pentru protejarea funcției gastro-  
43 duodenale.

# RO 128268 B1

## Revendicare

1

Gel de diclofenac pentru tratarea durerilor reumatice, **caracterizat prin aceea că** este constituit din diclofenac sodic 8...12% în greutate, de preferință 8% în greutate, propilenglicol 15...20% în greutate, de preferință 17,75% în greutate, alcool etilic 96° 15...40% în greutate, de preferință 37% în greutate, hidroximetilceluloză 0,5...3% în greutate, de preferință 1,25% în greutate, mentol 1...2% în greutate, de preferință 2% în greutate, acid epsilon aminocaproic 1...2% în greutate, de preferință 2% în greutate, Euxyl PE9010 0,5...4% în greutate, de preferință 1% în greutate, dietilenglicol monoetil eter 0,5...4% în greutate, de preferință 1,75% în greutate, polisorbit 80 0,5...3% în greutate, de preferință 1% în greutate, apă purificată 25...44% în greutate, de preferință 32% în greutate. 11



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM  
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci  
sub comanda nr. 365/2018