



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2011 01007

(22) Data de depozit: 07.10.2011

(41) Data publicării cererii:  
28.06.2013 BOPI nr. 6/2013

(71) Solicitant:  
• UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI  
FARMACIE "CAROL DAVILA" DIN  
BUCUREȘTI, STR.DIONISIE LUPU NR.37,  
SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:  
• RĂDULESCU FLAVIAN ȘTEFAN,  
STR. ANASTASIE PANU NR.23, BL.D6,  
SC.2, AP.61, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B,  
RO;

• MIRON DALIA SIMONA,  
STR. ANASTASIE PANU NR.23, BL.D6,  
SC.2, AP.61, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B,  
RO;  
• VOICU VICTOR, STR.ION NECULCE  
NR.70, SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;  
• STOICESCU SILVIA MARIA,  
STR. VASILE LUCACI NR. 31, SECTOR 3,  
BUCUREȘTI, B, RO

(54) FORME FARMACEUTICE SEMISOLIDE CU ADMINISTRARE  
RECTALĂ CONȚINÂND TENOXICAM

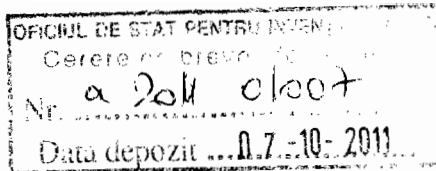
(57) Rezumat:

Invenția se referă la o compoziție farmaceutică semi-solidă, cu acțiune antiinflamatoare. Compoziția conform invenției conține 20 mg tenoxicam, dizolvat sau dispersat în sisteme hidrofile, constituite din amestecuri de polietilenglicol cu mase moleculare cuprinse între 200 și 10000, la un raport polietilenglicol lichid:solid

între 1:5 și 5:1, în prezență de compuși lipofili, cu rol multiplu de plastifiant, emulgator și promotor al proceselor de absorbție într-o cantitate cuprinsă între 0,01 și 1%.

Revendicări: 1





## Forme farmaceutice semisolide cu administrare rectală conținând tenoxicam

Invenția se referă la forme farmaceutice semisolide cu administrare rectală, conținând 20 mg tenoxicam, dizolvat sau dispersat în amestecuri de polietilenglicoli lichizi și solizi, în prezența unui promotor de absorbție lipofil.

Oxicamii sunt membri reprezentativi ai clasei II a Sistemului de Clasificare Biofarmaceutică, cu permeabilitate mare prin barierele fosfo-lipidice și solubilitate redusă în fluidele biologice, specifice nivelului unde se realizează administrarea [Amidon GL. și col., Pharm. Res., 12:413-20, 1995].

În cazul administrării sistemice, profilul de distribuție este marcat de legarea puternică de proteinele plasmatică, determinând un timp de înjumătățire mare și, consecutiv, un interval mare de timp între doze consecutive. Eficacitatea terapeutică și raportul risc beneficiu al tenoxicamului, administrat în doză unică sub formă de supozitoare, au fost evaluate ca fiind comparabile cu a piroxicamului, în tratamentul afecțiunilor reumatice acute non-articulare [Labrousse CL. și col., Scand J Rheumatol Suppl., 80:62-6, 1989]. Studiile de tolerabilitate pe termen lung au demonstrat un profil favorabil, comparativ cu piroxicamul administrat în doze egale [Vischer TL., Scand J Rheumatol Suppl., 65:107-12, 1987]. Cu toate acestea, tenoxicamul este singurul termen din grupul oxicamilor pentru care nu există în prezent formulări semisolide cu administrare rectală ([Sadao N. și col., JP 62142116; Matsui M. și col., WO03082297A1])

Din punct de vedere al caracteristicilor structurale și al transpunerii lor în profilul biofarmaceutic, este de menționat faptul că prezența în structura chimică a unor grupări hidroxil implicate într-un proces de tautomerie ceto-enolică determină o ușoară creștere a solubilității în mediu bazic, pe fondul unui slab caracter acid ( $pK_a$  tenoxicam = 5.3 [Al-Obaid AM. și Mian MS. - Analytical Profiles of Drug Substances, 22 : 431 - 459, 1993]). Deși utilă din punct de vedere al formulării farmaceutice (inclusiv în vehicul realizându-se prin dizolvare în sisteme cu caracter alcalin), administrarea la nivelul tractului intestinal anulează această particularitate. Succesiunea de segmente cu valori specifice de pH (variații de 7 unități pe întreg traseul enteric) și compoziții distincte se transpune, cel puțin teoretic, în regiuni cu precipitare accentuată sau permeabilitate limitată prin gradul de ionizare avansat.

La nivelul tractului gastro-intestinal, pe lângă variabilitatea accentuată a caracteristicilor mediului fiziologic la nivelul căruia forma farmaceutică cedează substanța farmacologic activă, există și o limitare a volumului de fluid biologic. Este cunoscută o dispunere regională (150-200 ml) a lichidelor la nivel intestinal, alături de procese active de secreție și absorbție a apei. Dată fiind permeabilitate crescută a tenoxicamului, asigurarea unei solubilități adecvate în condițiile specifice locului de absorbție permite obținerea unui profil optim de absorbție, independent de variațiile intra și inter-individuale.

Din acest punct de vedere, se remarcă utilitatea agenților macromoleculari de tipul polietilenglicolilor în menținerea solubilității agenților hidrofobi. Asigură o stabilitate chimică și microbiologică adecvată, sunt inerți din punct de vedere fiziologic, însă condiționează absorbția de procesele de izoosmoză. Prezența simultană a unor promotori de absorbție favorizează un proces de transfer rapid prin interfețele biologice, existând însă limitări cantitative impuse de profilul lor farmacotoxicologic. Unul din mecanismele majore de acțiune vizează creșterea solubilității în fluidele de la locul de administrare, prin alterarea tensiunii superficiale. Izopropil-miristatul sau alți esteri ai acidului miristic, palmitic sau a altor acizi grași saturați cu alcooli inferiori se remarcă prin biocompatibilitatea superioară, având proprietăți emoliente și emulgatoare (demonstrate prin utilizarea lor în special în cadrul preparatelor cosmetice) [Jimenez SMM și col. – Boll. Chim. Farm. 135: 364–373, 1996]. Astfel, includerea izopropil-miristatului asigură, pe lângă solubilitatea adecvată a oxycamului hidro - lipofob asigurată de sisteme de polietilenglicoli, un transfer facilitat prin vehicolul dizolvat în volume reduse de fluid fiziologic apos, către și prin bariera biologică cu caracter fundamental lipidic (membrana intestinală). Totodată, din punct de vedere al formulării farmaceutice, prin caracteristicile fizico-chimice, promotorul de absorbție menționat joacă și rol de agent plasticizant.

Invenția de față se referă la forme farmaceutice semisolide cu administrare rectală, conținând 20 mg tenoxicam, dizolvat sau dispersat în sisteme hidrofile constituite din amestecuri de polietilenglicoli cu mase moleculare cuprinse între 200 și 10000, în prezența unor compuși lipofili cu rol multiplu, plasticizant, emulgator și promotor al proceselor de absorbție. Raportul polietilenglicol lichid : solid variază între 1:5 și 5:1, preferabil între 1:3 și 3:1, optim 2:3, iar cantitatea de promotor de absorbție (esteri ai acizilor grași saturați cu alcooli inferiori, preferabil izopropil-miristat) este cuprinsă între 0.01 și 1% (optim 0.05%).

Compoziția generală a formulărilor cu administrare rectală este redată în continuare:

Component	Cantitate (mg/1000mg)
Tenoxicam	20
Polietilenglicol lichid (ex. 200-600)	163-812
Polietilenglicol solid (ex. 1500-10000)	163-816
Esteri ai acizilor grași saturați cu alcooli inferiori	0.5-5

### Modul de preparare

Amestecul de polietilenglicoli se încălzește pe baie de apă până la topire. Tenoxicamul se dispersează în masa topită prin agitare lentă, operație urmată de adăugarea esterului de acid gras saturat cu alcool inferior. Amestecul se toarnă în forme de supozitor rectal de capacitate adecvată, permițându-se răcirea la temperatura camerei.

### Evaluarea profilului de cedare in vitro

Pentru evaluarea caracteristicilor biofarmaceutice a formulărilor care fac obiectul prezentei cereri de brevet, trei dintre formulările dezvoltate au fost supuse unui protocol de evaluare corelată a profilului de dizolvare și de difuzie.

Metoda de dizolvare adoptată a utilizat ca mediu de dizolvare un sistem tampon fosfat pH=7.2, 100 mM, relevant pentru condițiile fiziologice caracteristice regiunii gastro-intestinale unde se realizează cedarea principiului activ.

Volumul de dizolvare a fost de 500 ml. pH-ul mediului a fost controlat cu un pH-metru Combo HI 98130, Hanna Instruments, înainte de repartizarea prin măsurare cu cilindru gradat.

Mediul a fost dezaerat înainte de debutul testului, prin filtrare, utilizând filtre de celuloză regenerată (0.45 μm, 47 mm diametru) și agitare sub vid 900 mBar.

A fost utilizat un echipament Vankel VK 7000, la o viteză de rotație de 50 rpm. În toate cele trei cazuri, testele s-au desfășurat pe câte trei unități, la 37°C.

Cele două dispozitive de dizolvare necompendiale utilizate au fost următoarele:

- aparatură 1 USP cu coșulețe tip Palmieri (coșulețe pentru supozitoare);
- aparatură 2 USP cu vase tip Peak™, Vankel Technologies.

Prelevarea probelor s-a realizat pe o perioada de 60 de minute, la 5, 10, 20, 30, 45 și 60 de minute de la introducerea produsului farmaceutic în mediu, prin utilizarea unei seringi tip Hamilton cu volum de 1.0 ml. Filtrarea probelor s-a realizat prin filtre de celuloză regenerată imersate în mediul de dizolvare, cu dimensiunea porilor de 10µm, fixate la capătul tuburilor de prelevare.

Pentru evaluarea profilului de difuzie a fost utilizat un ansamblu de 6 celule verticale de difuzie tip Franz (Hanson Research), de 12 ml (volum util de aproximativ 10ml), folosind ca mediu receptor un sistem tampon fosfat salin, pH=7.4, la 37°C.

S-au utilizat membranele de difuzie (Teknokroma<sup>®</sup>, amestec de esteri de celuloză; diametru 25 mm, dimensiunea porilor 0.45 µm) conditionate în n-octanol pentru simularea membranelor biologice fosfo-lipidice, prin imersie și menținere în contact timp de minim 60 minute. Experimentele s-au desfășurat pe câte 3 celule, prin aplicarea masei de supozitor încălzită la 37°C.

Schema de prelevare a probelor din mediul receptor a fost următoarea: 15, 30, 45, 60, 75 și 90 de minute după aplicarea produselor.

În momentul prelevării probelor (conform procedurii descrisă anterior), agitarea a fost oprită, iar prelevările s-au desfășurat în ordinea aplicării produsului farmaceutic, pe durata de 1 minut / celulă. 1 mL introdus prin intermediul seringii la nivelul portului inferior se traduce în evacuarea la nivelul portului superior a 0.5 mL reziduu (prima porțiune) și 0.5 mL proba destinată evaluării (ultima porțiune).

Determinarea cantitativă a tenoxicamului din probele prelevate în cadrul determinărilor experimentale a fost realizată prin metode spectrofotometrice (dupa diluare cu mediu 200:1800 și interpolare pe curba de calibrare), utilizând un spectrofotometru Jasco model V-530, serial no. B284660512, cu dublu fascicul.

În continuare sunt prezentate trei exemple de forme farmaceutice semisolide cu administrare rectală, cu masa de 1000 mg, conținând 20 mg tenoxicam, dizolvat sau dispersat în sisteme hidrofile constituite din amestecuri de polietilenglicoli lichizi (cu mase moleculare cuprinse între 200 și 400) și polietilenglicol 4000 (solid), în prezența izopropil-miristatului (0.05%). Detalierea compozițiilor este urmată de evaluări ale profilelor de dizolvare și difuzie in vitro, în condițiile specificate anterior, împreună cu interpretarea rezultatelor din perspectiva performanțelor biofarmaceutice prospective.

### Exemplul 1

Component	Cantitate (mg/1000mg)
Tenoxicam	20
Polietilenglicol 200	391.8
Polietilenglicol 4000	587.7
Izopropil-miristat	0.5
Masa totală pe supozitor	1000

### Exemplul 2

Component	Cantitate (mg/1000mg)
Tenoxicam	20
Polietilenglicol 300	391.8
Polietilenglicol 4000	587.7
Izopropil-miristat	0.5
Masa totală pe supozitor	1000

### Exemplul 3

Component	Cantitate (mg/1000mg)
Tenoxicam	20
Polietilenglicol 400	391.8
Polietilenglicol 4000	587.7
Izopropil-miristat	0.5
Masa totală pe supozitor	1000

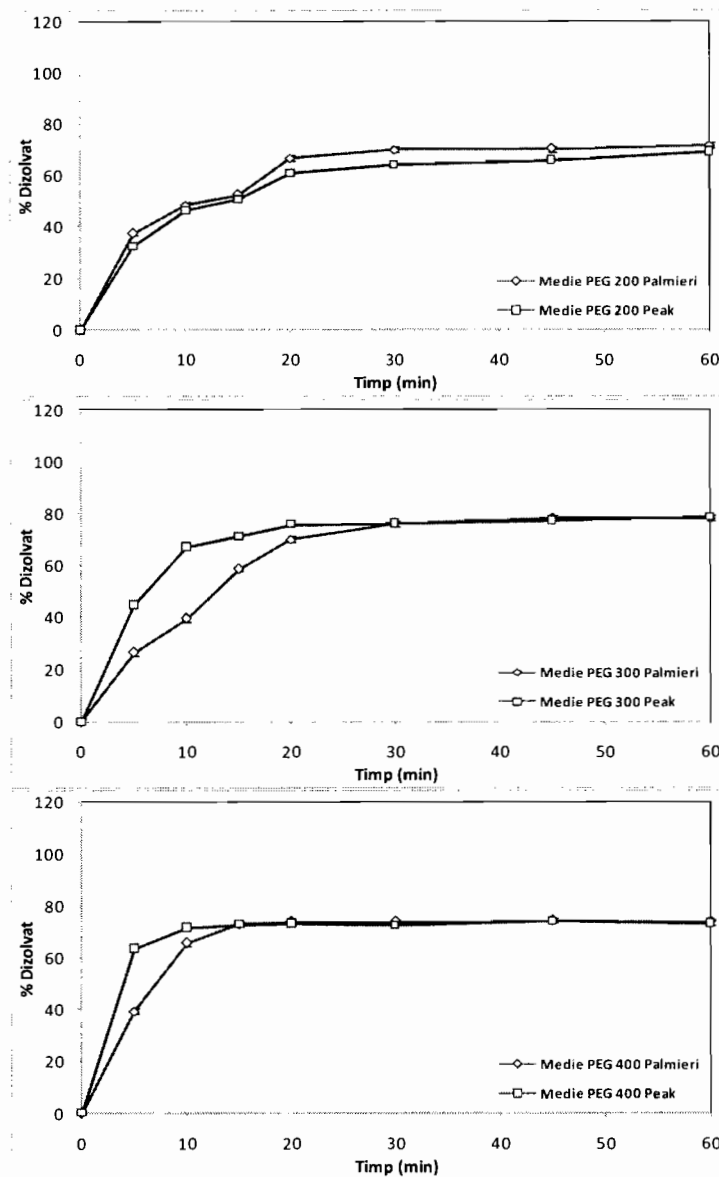
### Analiza profilului de cedare in vitro

Utilizarea mediului tampon fosfat pH=7.2 100 mM a favorizat dizolvarea prin ionizarea grupării hidroxil generate prin tautomerie ceto-enolică.

Prezența polietilenglicolilor în formulare, probabil și cu contribuția izopropil-miristatului, determină un profil de dizolvare atipic pentru tenoxicam, respectiv cedări rapide în primele 30 de minute și plafonări pentru următorul interval de timp. În ciuda utilizării unui volum redus (500 ml, mai apropiat de valorile fiziologice), prezența simultană în mediu a polietilenglicolilor induce o cinetică similară celor generate de prezența tensioactivilor pentru compuși greu-solubili.

**Figura 1.** Prezentarea comparativă a profilelor de dizolvare pentru supozitoarele cu tenoxicam (N=3)

Exemplul 1 - notat PEG 200; Exemplul 2 - notat PEG 300; Exemplul 3 - notat PEG 400.



Comparând dependența profilului de cedare de tipul dispozitivului experimental, se observă că fracția dizolvată la 60 de minute este situată în intervalul 69-78%, cu diferențe de 2.5% în favoarea cosulețelor Palmieri pentru formularea *Exemplul 1* și de sub 0.6% pentru celelalte două formulări.

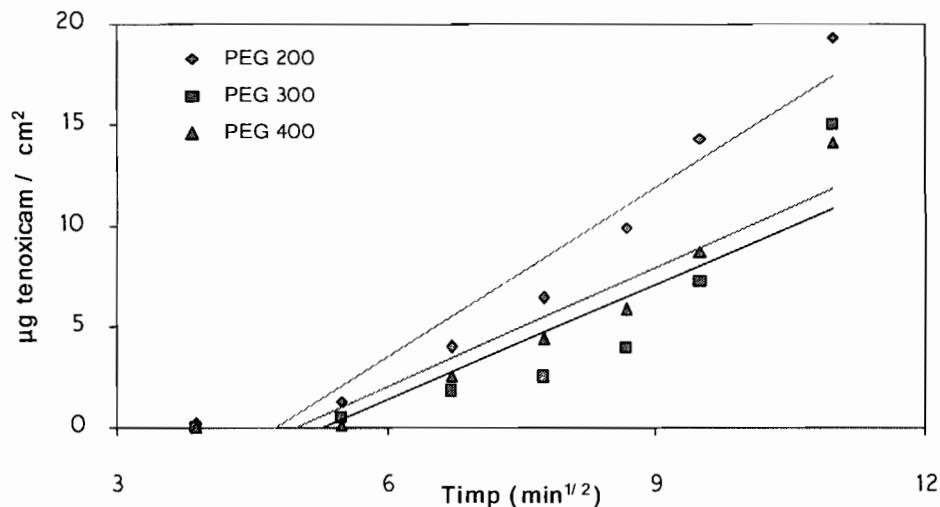
În primul caz, profilele sunt similare, diferențele putând fi atribuite protocolului experimental (determinare în triplicat). Profilul cinetic este net diferit pentru formulările conținând polietilenglicol 300 sau 400, cu o viteză de dizolvare mult mai mare în cazul vaselor Peak<sup>TM</sup>.

Utilizarea celulelor verticale de difuzie a dus la obținerea unor profile de cedare ușor diferite. Conform modelului Higuchi, lag-time-ul prezintă valori mai mici în cazul formulării cu polietilenglicol 200, ceea ce sugerează o rezistență difuzională inițială mai redusă. În cazul formulărilor cu polietilenglicol 300 sau 400, apariția tenoxicamului în concentrații extrem de reduse a debutat în intervalul 30- 45 de minute de la inițierea testului.

O alta ipoteză privind latența apariției principiului activ la nivelul donatorului este dată de valoarea coeficientului de partiție n-octanol apă (2.4), care favorizează, inițial, retenția tenoxicamului la nivelul n-octanolului imobilizat în corpul membranei hidrofile și la nivelul porilor. Saturarea solventului hidrofob pare a se produce după 15-30 minute (coeficientul de distribuție  $\text{Log}D^{7.4}=0.3$ ).

**Figura 2.** Prezentarea comparativă a profilelor de cedare in-vitro din masa de supozitor

Exemplul 1 - notat PEG 200; Exemplul 2 - notat PEG 300; Exemplul 3 - notat PEG 400.



Cedarea este influențată în mod major de masa moleculară a polietilenglicolului lichid utilizat. Astfel, coeficienții de difuzie ating valoarea maximă în cazul polietilenglicolului 400, în ciuda unui debut lent al procesului, fenomen care se datorează probabil unei perioade mai lungi de hidratare prin retro-difuzie, urmată de scăderea vâscozității și consecutiv, a rezistenței difuzionale.

Nu este exclusă nici o difuzie mai rapidă a polietilenglicolului cu cât masa moleculară este mai redusă, cantitatea prezentă la nivelul compartimentului receptor manifestându-și efectul de solubilizare. Vizual, se constată faptul că masa de produs inițial opacă devine ușor transparentă și aproape lichidă spre sfârșitul procedurii experimentale.

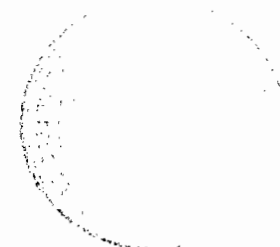


**Tabelul 1.** Parametrii profilelor de difuzie din masa de supozitor  
(model Higuchi)

<b>Formulare Parametru</b>	<b>Exemplul 1</b>	<b>Exemplul 2</b>	<b>Exemplul 3</b>
<b>Coeficient de difuzie (<math>\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}^{1/2}</math>)</b>	4.0917	4.0106	3.1215
<b>Lag time (<math>\text{min}^{1/2}</math>)</b>	6.1779	7.5051	6.6249
<b>Coeficient de corelație (<math>R^2</math>)</b>	0.9966	0.9770	0.9886

Similaritatea profilelor de difuzie înregistrată pentru formulările conținând polietilenglicol 300 și 400 ar putea fi explicată prin apropierea valorilor masei moleculare medii de cea a tenoxicamului (337.376).

Ca o predicție pentru comportamentul in-vivo, este de așteptat ca etalarea și dizolvarea formulării la nivelul interfeței de absorbție să fie dependentă în mare măsură de cantitatea de fluid disponibilă (variabilă fiziologică). Însă, solubilitatea necesară penetrării prin membranele biologice este asigurată de prezența polietilenglicolilor, astfel încât, prin formulare, limitarea procesului de absorbție tipică substanțelor greu solubile este evitată.



**Revendicări**

1. Formă farmaceutică semisolidă cu administrare rectală, conținând 20 mg tenoxicam, dizolvat sau dispersat în sisteme hidrofile constituite din amestecuri de polietilenglicoli cu mase moleculare cuprinse între 200 și 10000, în prezența unor compuși lipofili cu rol multiplu, plasticizant, emulgator și promotor al proceselor de absorbție. Raportul polietilenglicol lichid : solid variază între 1:5 și 5:1, preferabil între 1:3 și 3:1, optim 2:3, iar cantitatea de promotor de absorbție (esteri ai acizilor grași saturați cu alcooli inferiori, preferabil izopropil-miristat) este cuprinsă între 0.01 și 1% (optim 0.05%).

