



(12)

## CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2011 01008

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

• KARAMPELAS OANA, STR. TRAIAN VUIA  
NR. 6, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;  
• MIȚU MIRELA ADRIANA, BD. UNIRII  
NR. 78, BL. J2, SC. 3, AP. 65, SECTOR 3,  
BUCUREȘTI, B, RO;  
• LUPULEASA DUMITRU,  
STR. GENERAL CULCER ION NR.28A,  
SECTOR 6, 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) **PREPARATE DERMATOLOGICE LICHIDE SAU SEMISOLIDE  
HIDROFILE TOPICE CONȚINÂND NAFTIFINĂ CLORHIDRAT  
SAU TERBINAFINĂ CLORHIDRAT**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o compoziție antimicrobică, destinată administrării locale la nivelul pielii, mucoaselor sau unghiilor. Compoziția conform invenției este pe bază de compuși macromoleculari, derivați de celuloză de tip metilceluloză, hidroxipropil metilceluloză și hidroxietilceluloză, conținând o concentrație de 1% clorhidrat de naftifină sau clorhidrat de terbinafină, solubilizată în

amestecuri de alcooli alifatici inferiori, cuprinzând 5...15% alcool etilic și 0,5...5% alcool izopropilic, 1...5% polioli lichizi, de tip polietilenglicol 200, 300 sau 400, și 0,1...5% un agent de solubilizare neionic, de tip macrogol- glicerol ricinoleat.

Revendicări: 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).



## **Preparate dermatologice lichide sau semisolide hidrofiele topice conținând naftifină clorhidrat sau terbinafină clorhidrat**

Invenția se referă la forme farmaceutice hidrofiele cu administrare locală, lichide sau semisolide, conținând substanțe medicamentoase cu acțiune antifungică și structură chimică de tip aril-amină (naftifină sau terbinafină, sub formă de clorhidrat), cu un conținut redus de componente alcoolice volatile sau alți compuși cu rol dublu, de agent de solubilizare și promotor de absorbție, având un comportament de sisteme suprasaturate.

Majoritatea agenților antifungici prezintă o permeabilitate accentuată prin membranele biologice, o componentă esențială a profilului lor farmacocinetic, care condiționează manifestarea acțiunii terapeutice. Un număr redus de substanțe medicamentoase sunt disponibile pentru administrare sistemică, în special prin caracteristicile de solubilitate (extrem de redusă, la nivelul mediilor fiziologice majoritar apoase) sau prin profilul farmacotoxicologic. Aspectele menționate favorizează abordări de formulare farmaceutică care se adresează administrării locale, la nivelul pielii sau al altor bariere biologice. Solubilitatea limitată, alături de considerente de biocompatibilitate, biodisponibilitate și stabilitate, influențează în mod major selecția excipienților care intră în compoziția vehicolului farmaceutic.

Naftifina și terbinafina sunt utilizate sub formă de clorhidrați, prin specularea caracterului slab bazic. Caracterul hidrofob, accentuat în cazul terbinafinei, determină o incompatibilitate cu rețelele formate de poliacriilați, vâscozitatea scăzând dramatic în prezența soluțiilor sau dispersiilor apoase cu caracter acid.

Formele farmaceutice industriale existente, pot fi grupate în două categorii. Astfel, o primă categorie include soluții alcoolice sau sisteme micelare complexe. Solubilitatea redusă este compensată prin utilizarea unor amestecuri de alcooli alifatici inferiori sau polioli, precum și a unor compuși biocompatibili cu proprietăți tensioactive. Cea de-a doua categorie este reprezentată de formulări lipofile, abordări uzuale, facilitate de similaritatea sau compatibilitatea caracteristicilor fizico-chimice. Trebuie menționat în acest context existența unei forme farmaceutice semisolide de tip gel hidrofil în cazul naftifinei clorhidrat. Această formă este caracterizată prin prezența unei cantități considerabile de etanol absolut (52%, [Stoughton RB. și col., Cutis. 44(4): 333-5, 1989; Meyerson MS. și col., Cutis. 51(3):205-7, 1993]), necesară pentru asigurarea

dispersării la nivel molecular a compusului antimicotic. Alterarea compoziției după administrare, prin pierderea componentelor volatile, determină o modificare structurală și de activitate termodinamică defavorabilă penetrării prin bariera biologică. Totodată, aceleași caracteristici de compoziție impuse de parametri fizico-chimici ai substanței active determină în acest caz dificultăți de interpretare a rezultatelor testelor de cedare in vitro, cu frecvente non-corelări și putere de predicție redusă asupra biodisponibilității (etapă critică pentru selecția formulării optime, în etapa de dezvoltare farmaceutică).

Includerea în ciclodextrine ([Barakat HS. și col., Drug Dev Ind Pharm. 35(5):631-637, 2009]) sau niozomi este tipică naftifinei clorhidrat ([Uzqueda M. și col., Pharm Res. 23(5):980-8, 2006]), ca alternative viabile pentru concentrațiile mari ale componentelor alcoolice. În cazul terbinafinei, sunt raportate geluri de Poloxamer 407 ([Müller-Goymann CC. și col., AAPS PharmSciTech., 2011]), microemulsii ([Baboota S. și col., PDA J Pharm Sci Technol., 61(4):276-85, 2007]), sisteme complexe incluzând polietilen-glicoli cu diferite mase moleculare ([Nair AB. și col., Int J Pharm., 397(1-2):67-76, 2010]) precum și compoziții cu cedare controlată de tip geluri de poli-N-vinil 2-pirolidona și acid itaconic ([Sen M. și col., Int J Pharm., 228(1-2):33-41, 2001]). În unele cercetări este specificată utilizarea unor amestecuri complexe, anhidre, de polioli și acid organic, sisteme de tip soluție fiind generate in situ prin evaporarea unui component majoritar, lichid ([Lindahl Å. și col., WO2011019317]). Biocompatibilitatea este dificil de evaluat atât în cazul formulărilor anhidre (amintite anterior sau generate prin utilizarea unor combinații de alcooli alifatici sau aromatici [Nimni M. și col., KR 20070024543]), cât și prin utilizarea unor cantități mari de promotori de absorbție. Frecvent sunt menționați formatori de film insolubili în apă, cu rolul de a genera pelicule ocluzive la nivelul locului de administrare ([Bohn M. și col., US5264206A]).

De remarcat complexitatea acestor formulări, lipsa unor abordări tipice precum geluri hidrofile, care să permită controlul vitezei de cedare prin variații ale unor componente de tip promotori de absorbție. Nu în ultimul rând, complexitatea compozițională, impusă de caracteristicile biofarmaceutice ale agenților antifungici, determină procese de fabricație laborioase, cu echipamente specifice și numeroși parametri tehnologici asupra cărora este necesar să se instituie un control riguros, cu limite adecvate de acceptare.

Un fenomen tipic administrării in vivo a produselor cu conținut ridicat de compuși volatili, în special în cazul în care aceștia joacă rolul dual de agent de solubilizare, respectiv de promotor de absorbție, este generarea in situ de sisteme

suprasaturate. Deși din punct de vedere termodinamic, penetrarea percutană este favorizată, la nivelul căii de administrare a fost raportată formarea de cristale ale substanței active, ceea ce reduce biodisponibilitatea compusului a cărui penetrare a fost inițial accelerată.

Formulările conținând cantități mari de agenți tensioactivi sunt printre cele mai frecvente cazuri citate în contextul non-corelărilor in vitro in vivo, alături de sistemele care suferă tranziții de fază (prin stres mecanic sau variațiile de temperatură tipice administrării locale la nivelul stratului cornos). Sunt raportate viteze de cedare și cantități cumulate mult mai mari decât cele anticipate pe baza solubilității substanței medicamentoase în mediul receptor, în cadrul celulelor de difuzie verticale, statice. O explicație acceptată în prezent consideră un proces concomitent de difuzie al componentelor tensioactive, utilizate ca agenți de solubilizare, prezența lor în mediul receptor determinând schimbări continue ale solubilității. În acest caz, performanțele in vivo sunt supraestimate. Nu există în prezent dispozitive sau planuri experimentale care să simuleze hidrodinamica procesului de administrare pentru acest tip de forme farmaceutice (diluția cu apă, respectiv contactul pe intervale reduse de timp a sistemelor rezultate cu locul de administrare).

Sunt de menționat câteva aspecte particulare ale administrării la nivelul stratului cornos. Bioechivalența și, consecutiv, acceptarea interschimbării fără restricții a produselor topice, este realizată în prezent, în principal prin intermediul studiilor clinice. În numeroase cazuri, prin țintirea unei acțiuni locale, este aproape imposibilă detectarea unor concentrații sistemice necesare evaluării metricilor, chiar și prin utilizarea tehnicilor analitice moderne de tip spectrometrie de masă. Eficacitatea terapeutică este rezultatul global al expresiei efectelor farmacodinamice in vivo atât pentru agentul activ farmacologic, cât și al excipienților care induc efecte tipice (de ex., vasoactivitate) sau alterează etapele biofarmaceutice / farmacocinetice (alterarea barierei biologice primare).

Se explică astfel echivalența terapeutică stabilită pentru diferite forme farmaceutice (cel puțin teoretic, non-bioechivalente), chiar în condițiile unui conținut diferit de substanță antimicotică (soluții conținând 8% agent antifungic sunt considerate bioechivalente cu formulări de tip cremă 1% ([Aly R. și col., Clin Ther., 11(3):290-303, 1989]).

Etapă de dezvoltare a formelor farmaceutice lichide sau semisolidă topice care sunt subiectul prezentei cereri de brevet a avut ca punct de pornire

caracteristicile fizico-chimice ale celor două substanțe active cu proprietăți antimicotice, estimate prin intermediul descriptorilor moleculari. Relația dezvoltată de Potts și Guy ([Potts RO, Guy RH., Int J Pharm., 170(1):129-33, 1998]) privind dependența majoră a permeabilității percutane de caracterul lipofil, descris prin coeficientul de partiție n-octanol - apă a fost extinsă în planul selecției compoziției calitative și cantitative prin considerarea caracteristicilor acido-bazice ([Mănescu O. și col., Farmacia, 2011]). Nu în ultimul rând, includerea în planul experimental a determinărilor difuzionale și reologice, din perspectiva evaluării unor posibile relații sau corelații, a determinat ca variațiile factorilor de compoziție să fie orientate către concentrația formatorului de rețea, respectiv către natura componentelor cu rol de promotor al absorbției.

În ultimii ani au fost stabilite numeroase relații între valorile experimentale sau estimate ale descriptorilor moleculari și permeabilitatea efectivă prin stratul cornos. Trebuie menționat faptul că setul de date in vivo sau ex vivo utilizat este generat prin implementarea unor protocoale în cadrul cărora sunt utilizate soluții ale xenobioticelor de interes. Natura solvenților sau sistemelor de cosolvenți variază, însă rezultatele trebuie analizate în contextul lipsei unei rezistențe difuzionale tipice pentru formele farmaceutice. În același timp, trebuie inclusă alterarea, cel puțin a fluidității, dacă nu chiar a integrității barierei biologice la nivelul căreia se realizează administrarea. Astfel, formularea și transferul prin stratul cornos au ca element comun rolul central al lipofilicității, tradusă într-o valoare optimă a coeficientului de partiție n-octanol apă (logP) cuprinsă în intervalul 1-3. Rolul masei moleculare ca factor secundar este corelat cu proprietățile fizico-chimice care descriu extremele de permeabilitate. Astfel, mărimea moleculară redusă determină abateri de la relația Potts-Guy, una din explicațiile disponibile bazându-se pe abordarea de către xenobiotic a căilor non-lipidice de absorbție.

Non-corelările in silico - in vivo sau ex-vivo pot fi parțial atribuite rolului supraestimat al logP ca determinant major al proceselor de difuzie pasivă, la interfețe membranare fosfo-lipidice. Partiția in vivo se desfășoară în condițiile unei valori specifice a pH-ului fluidelor fiziologice, care determină raportul cantitativ dintre speciile ionizate sau neionizate. Structurile neionizate sunt, din punct de vedere teoretic, mai lipofile și, în consecință, substrat al unui proces de transfer cu viteze mai mari la nivelul interfeței biologice. Pe de altă parte, caracterul lipofil accentuat determină probleme specifice de formulare, în special în cazul gelurilor hidrofile.

Gelurile hidrofile care fac obiectul prezentei cereri de brevet au fost preparate utilizând formatori de rețea de tip alchil sau hidroxi-alchil derivați de celuloză (metil celuloză; hidroxietil celuloză; hidropoxipropil celuloză; hidroxipropil-metil celuloză). Înglobarea naftifinei sau terbinafinei sub formă de clorhidrat în sisteme de tip poli-acrilat determină frecvent înregistrarea unor alterări structurale majore (scăderea considerabilă a vâscozității, chiar în prezența unui derivat de celuloză, corelată cu o diminuare accentuată a valorii pH-ului; ajustarea parametrilor acido-bazici necesită cantități considerabile de agent de neutralizare, antrenând precipitarea avansată a agentului antimicotic). Soluția a constat în dizolvarea prealabilă a celor doi agenți antimicotici în sisteme de cosolvenți cu concentrații minime pentru componentele volatile, etapă urmată de dispersarea în sisteme lichide sau semisolide generate de alchil sau hidroxi-alchil derivați de celuloză, singuri sau în asociere.

Sistemele de cosolvenți au fost reprezentate de amestecuri de alcooli alifatici inferiori (în special alcool etilic 5-15% și izopropilic 0.5-5%), polioli lichizi (polietilenglicoli 200, 300 sau 400, 1-5%) și un agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat (0.1-5%). Cele patru componente, în cantitățile minime necesare dizolvării substanței medicamentoase active, au permis menținerea dispersiei moleculare a acesteia și după amestecarea cu dispersia derivatului de celuloză în mediu apos. Pe de altă parte, rolul acestor excipienți nu este limitat doar la planul formulării farmaceutice, ei reprezentând simultan promotori ai absorbției in vivo. Se estimează că sistemele generate conferă o activitate termodinamică optimă pentru naftifină sau terbinafină sub formă de clorhidrat, ceea ce determină un flux maxim prin interfața biologică (sisteme în concentrația substanței active este apropiată de limita de solubilitate, conferită de ansamblul factorilor de compoziție).

Compoziția generală a formulărilor de tip gel-emulsie este redată în continuare:

<b>Component</b>	<b>Cantitate (g/100g)</b>
Agent antifungic derivat aril aminic	1
Derivat de celuloză, unic sau în asociere	1-4
Alcool etilic	5-15
Alcool izopropilic	0.5-5
Polietilenglicol lichid	1-5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	0,1-5
Apa purificată până la	100.0

### **Modul de preparare**

Derivatul de celuloză se dispersează separat în întreaga cantitatea de apă prevăzută în formulă, prin ușoară agitare. Dispersiile sunt stocate timp de minim 24 de ore la 4°C, pentru hidratare și structurare.

Naftifina clorhidrat sau terbinafina clorhidrat se dizolvă în amestecul de alcool etilic, alcool izopropilic, polietilenglicol lichid și tensioactiv nonionic. Sistemul lichid sau semisolid rezultat prin reunirea celor două fracțiuni se omogenizează prin agitare lentă.

### **Evaluarea profilului de cedare din formele farmaceutice lichide sau semisolide**

Pentru evaluarea performanțelor difuzionale ale formulărilor descrise în prezenta cerere de brevet, în cadrul studiului de cedare in vitro au fost utilizate ca referințe - produsele farmaceutice disponibile în prezent, înregistrate la autoritatea națională de reglementare în domeniu [Mănescu O. și col., Farmacia, 59(1):15-23, 2010].

Condițiile experimentale au reprezentat o adaptare a opiniei grupului de experți USP Topical/Transdermal Ad Hoc Advisory Panel, stimul pentru procesul de revizuire, pentru o substanță medicamentoasă având solubilitate redusă și permeabilitate înaltă, inclusă într-o matrice de tip gel hidrofil.

Profilele de cedare generate conform acestor recomandări pot fi considerate nu numai proceduri de monitorizare a transferului de tehnologie sau de control a schimbărilor de proces, dar mai ales predicții asupra performanțelor in vivo ale produselor farmaceutice.

Pentru evaluarea profilelor de difuzie a fost utilizat un sistem de șase celule de difuzie verticale statice tip Franz (Hanson Microette, Hanson Research Inc., USA), cu un volum util de aproximativ 10 ml.

Mediul receptor a fost reprezentat de un amestec hidro-alcoolic, cu un conținut de 30 % etanol absolut (biorelevanța fiind raportată anterior pentru un compus cu solubilitate similară, prin corelarea remarcabilă cu rezultatele in-vivo [Ramsey JD. și col. – Fundam. Appl. Toxicol. 23 : 230-236, 1994]).

Prepararea mediului a fost urmată de degazarea prin filtrare utilizând filtre de acetat de celuloză (diametru 46 mm, dimensiunea porilor 0.45 μm), filtratul fiind menținut sub agitare și vid de 900 mBar.

După condiționare, prin îmbibare timp de 30 de minute în mediu receptor, membranele de tip polisulfonă (Tuffryn® membrane filters, HT-450, cod: 66221; serie:

T82215; Pall Life Sciences; dimensiunea porilor: 0.45  $\mu\text{m}$ ) au fost plasate pe rând la nivelul inelelor distanțatoare de teflon. Cavitatea formată a fost utilizată pentru plasarea produsului farmaceutic supus studiului de difuzie.

Uniformizarea contactului dintre produsul semisolid și membrană s-a realizat prin agitare ușoară cu ajutorul unei spatule din material siliconic.

Probe de 0.5 ml au fost prelevate la 15, 30, 60, 90, 120, 150 și 180 de minute de la debutul testului.

Concentrațiile de naftifină și terbinafină sub formă de clorhidrat au fost determinate prin utilizarea unor metode spectrofotometrice cu domeniu de liniaritate 0.05-20  $\mu\text{g/ml}$  (interpolare pe curbele de calibrare preparate în mediul receptor, urmată de corecția cu factorul de diluție), utilizând un spectrofotometru Jasco model V-530, serial no. B284660512, cu dublu fascicul.

Utilizarea unei celule de tip static a impus necesitatea evaluării comportamentului reologic, pentru a putea interpreta consecințele difuzionale ale diferențelor structurale, în prezența unui stres mecanic, inevitabil și caracteristic aplicării unui produs semisolid topic. Totodată, caracterul pseudoplastic al formulărilor care fac obiectul prezentei cereri de brevet poate fi considerat ca esențial din punct de vedere al complianței tratamentului.

S-a utilizat un vâscozimetru rotational Rheometer RC1, RheoTec GmbH, Germania, cu ansamblul de cilindrii CC14 (interval de viteze de forfecare: 0 – 1032; interval de tensiuni de forfecare: 0 – 6501; interval de vâscozități: 0.672 – 500; volum: 3 ml).

Înregistrarea și prelucrarea primară a datelor s-a realizat prin utilizarea unui software specializat compatibil, Rheo 3000, Versiune 1.2.1328.1. RheoTec Messtechnik GmbH - Brookfield Engineering Labs., Inc.

În continuare sunt prezentate exemple de formulări hidrofili, lichide sau semisolide, conținând naftifină clorhidrat sau terbinafină clorhidrat în concentrație de 1%. Detalierea compozițiilor este urmată de analiza comportamentului reologic, pentru evidențierea diferențelor structurale, și evaluarea profilului de cedare in vitro în condițiile specificate anterior, împreună cu interpretarea rezultatelor prin raportarea la referințele selectate, produse farmaceutice industriale cu administrare topică disponibile.





07-10-2011

**Exemplul 1**

<b>Component</b>	<b>Cantitate (g/100g)</b>
Naftifină clorhidrat	1
Hidroxiopropil-metil celuloză	1
Alcool etilic	10
Alcool izopropilic	5
Polietilenglicol 200	5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	1
Apa purificată până la	77

**Exemplul 2**

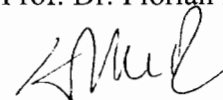
<b>Component</b>	<b>Cantitate (g/100g)</b>
Naftifină clorhidrat	1
Hidroxiopropil-metil celuloză	2
Alcool etilic	10
Alcool izopropilic	5
Polietilenglicol 200	5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	1
Apa purificată până la	76

**Exemplul 3**

<b>Component</b>	<b>Cantitate (g/100g)</b>
Naftifină clorhidrat	1
Hidroxiopropil-metil celuloză	3
Alcool etilic	10
Alcool izopropilic	5
Polietilenglicol 200	5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	1
Apa purificată până la	75

**Exemplul 4**

<b>Component</b>	<b>Cantitate (g/100g)</b>
Naftifină clorhidrat	1
Hidroxiopropil-metil celuloză	4
Alcool etilic	10
Alcool izopropilic	5
Polietilenglicol 200	5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	1
Apa purificată până la	74



**Exemplul 5**

<b>Component</b>	<b>Cantitate (g/100g)</b>
Naftifină clorhidrat	1
Hidroxietil celuloză	1
Alcool etilic	10
Alcool izopropilic	5
Polietilenglicol 200	5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	1
Apa purificată până la	77

**Exemplul 6**

<b>Component</b>	<b>Cantitate (g/100g)</b>
Naftifină clorhidrat	1
Hidroxietil celuloză	2
Alcool etilic	10
Alcool izopropilic	5
Polietilenglicol 200	5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	1
Apa purificată până la	76

**Exemplul 7**

<b>Component</b>	<b>Cantitate (g/100g)</b>
Naftifină clorhidrat	1
Hidroxietil celuloză	3
Alcool etilic	10
Alcool izopropilic	5
Polietilenglicol 200	5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	1
Apa purificată până la	75

**Exemplul 8**

<b>Component</b>	<b>Cantitate (g/100g)</b>
Naftifină clorhidrat	1
Hidroxietil celuloză	4
Alcool etilic	10
Alcool izopropilic	5
Polietilenglicol 200	5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	1
Apa purificată până la	74

**Exemplul 9**

<b>Component</b>	<b>Cantitate (g/100g)</b>
Naftină clorhidrat	1
Metil celuloză	1
Alcool etilic	10
Alcool izopropilic	5
Polietilenglicol 200	5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	1
Apa purificată până la	77

**Exemplul 10**

<b>Component</b>	<b>Cantitate (g/100g)</b>
Naftină clorhidrat	1
Metil celuloză	2
Alcool etilic	10
Alcool izopropilic	5
Polietilenglicol 200	5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	1
Apa purificată până la	76

**Exemplul 11**

<b>Component</b>	<b>Cantitate (g/100g)</b>
Naftină clorhidrat	1
Metil celuloză	3
Alcool etilic	10
Alcool izopropilic	5
Polietilenglicol 200	5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	1
Apa purificată până la	75

**Exemplul 12**

<b>Component</b>	<b>Cantitate (g/100g)</b>
Naftină clorhidrat	1
Metil celuloză	4
Alcool etilic	10
Alcool izopropilic	5
Polietilenglicol 200	5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	1
Apa purificată până la	74

**Exemplul 13**

<b>Component</b>	<b>Cantitate (g/100g)</b>
Naftifină clorhidrat	1
Hidroxiopropil-metil celuloză	1
Metil celuloză	1
Alcool etilic	10
Alcool izopropilic	5
Polietilenglicol 200	5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	1
Apa purificată până la	76

**Exemplul 14**

<b>Component</b>	<b>Cantitate (g/100g)</b>
Naftifină clorhidrat	1
Hidroxiopropil-metil celuloză	1
Hidroxietil celuloză	1
Alcool etilic	10
Alcool izopropilic	5
Polietilenglicol 200	5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	1
Apa purificată până la	76

**Exemplul 15**

<b>Component</b>	<b>Cantitate (g/100g)</b>
Naftifină clorhidrat	1
Hidroxietil celuloză	1
Metil celuloză	1
Alcool etilic	10
Alcool izopropilic	5
Polietilenglicol 200	5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	1
Apa purificată până la	76

**Exemplul 16**

<b>Component</b>	<b>Cantitate (g/100g)</b>
Terbinafină clorhidrat	1
Hidroxiopropil-metil celuloză	1
Alcool etilic	10
Alcool izopropilic	5
Polietilenglicol 200	5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	1
Apa purificată până la	77

**Exemplul 17**

<b>Component</b>	<b>Cantitate (g/100g)</b>
Terbinafină clorhidrat	1
Hidroxiopropil-metil celuloză	2
Alcool etilic	10
Alcool izopropilic	5
Polietilenglicol 200	5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	1
Apa purificată până la	76

**Exemplul 18**

<b>Component</b>	<b>Cantitate (g/100g)</b>
Terbinafină clorhidrat	1
Hidroxiopropil-metil celuloză	3
Alcool etilic	10
Alcool izopropilic	5
Polietilenglicol 200	5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	1
Apa purificată până la	75

**Exemplul 19**

<b>Component</b>	<b>Cantitate (g/100g)</b>
Terbinafină clorhidrat	1
Hidroxiopropil-metil celuloză	4
Alcool etilic	10
Alcool izopropilic	5
Polietilenglicol 200	5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	1
Apa purificată până la	74

**Exemplul 20**

<b>Component</b>	<b>Cantitate (g/100g)</b>
Terbinafină clorhidrat	1
Hidroxietil celuloză	1
Alcool etilic	10
Alcool izopropilic	5
Polietilenglicol 200	5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	1
Apa purificată până la	77

**Exemplul 21**

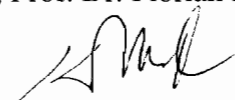
<b>Component</b>	<b>Cantitate (g/100g)</b>
Terbinafină clorhidrat	1
Hidroxietil celuloză	2
Alcool etilic	10
Alcool izopropilic	5
Polietilenglicol 200	5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	1
Apa purificată până la	76

**Exemplul 22**

<b>Component</b>	<b>Cantitate (g/100g)</b>
Terbinafină clorhidrat	1
Hidroxietil celuloză	3
Alcool etilic	10
Alcool izopropilic	5
Polietilenglicol 200	5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	1
Apa purificată până la	75

**Exemplul 23**

<b>Component</b>	<b>Cantitate (g/100g)</b>
Terbinafină clorhidrat	1
Hidroxietil celuloză	4
Alcool etilic	10
Alcool izopropilic	5
Polietilenglicol 200	5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	1
Apa purificată până la	74



**Exemplul 24**

<b>Component</b>	<b>Cantitate (g/100g)</b>
Terbinafină clorhidrat	1
Metil celuloză	1
Alcool etilic	10
Alcool izopropilic	5
Polietilenglicol 200	5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	1
Apa purificată până la	77

**Exemplul 25**

<b>Component</b>	<b>Cantitate (g/100g)</b>
Terbinafină clorhidrat	1
Metil celuloză	2
Alcool etilic	10
Alcool izopropilic	5
Polietilenglicol 200	5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	1
Apa purificată până la	76

**Exemplul 26**

<b>Component</b>	<b>Cantitate (g/100g)</b>
Terbinafină clorhidrat	1
Metil celuloză	3
Alcool etilic	10
Alcool izopropilic	5
Polietilenglicol 200	5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	1
Apa purificată până la	75

**Exemplul 27**

<b>Component</b>	<b>Cantitate (g/100g)</b>
Terbinafină clorhidrat	1
Metil celuloză	4
Alcool etilic	10
Alcool izopropilic	5
Polietilenglicol 200	5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	1
Apa purificată până la	74

J

**Exemplul 28**

<b>Component</b>	<b>Cantitate (g/100g)</b>
Terbinafină clorhidrat	1
Hidroxiopropil-metil celuloză	1
Metil celuloză	1
Alcool etilic	10
Alcool izopropilic	5
Polietilenglicol 200	5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	1
Apa purificată până la	76

**Exemplul 29**

<b>Component</b>	<b>Cantitate (g/100g)</b>
Terbinafină clorhidrat	1
Hidroxiopropil-metil celuloză	1
Hidroxietil celuloză	1
Alcool etilic	10
Alcool izopropilic	5
Polietilenglicol 200	5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	1
Apa purificată până la	76

**Exemplul 30**

<b>Component</b>	<b>Cantitate (g/100g)</b>
Terbinafină clorhidrat	1
Hidroxietil celuloză	1
Metil celuloză	1
Alcool etilic	10
Alcool izopropilic	5
Polietilenglicol 200	5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	1
Apa purificată până la	76

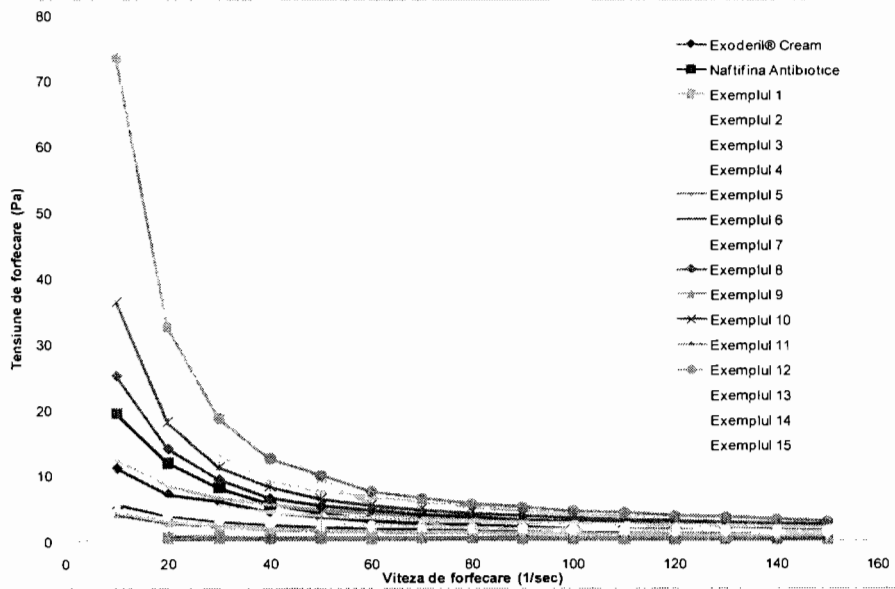




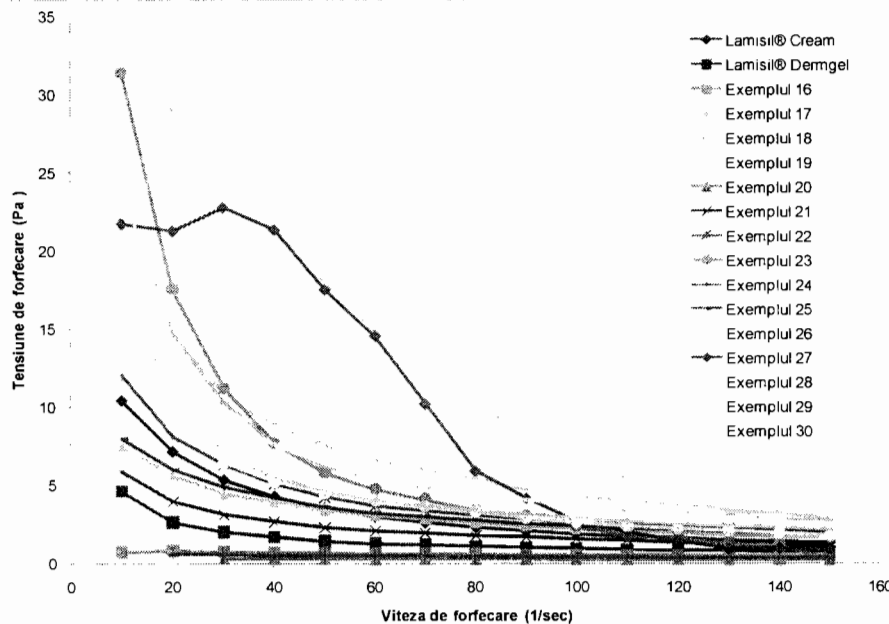
## Analiza comportamentului reologic

Deformările structurale induse de stresul mecanic au amplitudini dependente de tipul rețelei generate prin factori de compoziție și parametrii de prelucrare, evaluate prin intermediul ariei de histerezis. Prin corelarea, cel puțin din punct de vedere teoretic, între vâscozitate și rezistența difuzională, controlul prin formulare a acestor parametri trebuie considerat un element important în atingerea similarității relativ la o referință, cu profil clinic bine stabilit.

**Figura 1.** Profilul reologic al formulărilor conținând naftifină clorhidrat



**Figura 2.** Profilul reologic al formulărilor conținând terbinafină clorhidrat



Evaluarea comportamentului de curgere a evidențiat caracterul pseudoplastice al formulărilor experimentale, valorile înregistrate pentru vâscozitate scăzând odată cu

creșterea tensiunii de forfecare. Profile atipice au fost obținute în cazul concentrațiilor superioare ale derivaților de celuloză formatori de rețea (4%).

Folosirea unei asocieri de hidroxipropil-metil cu metil celuloza și respectiv hidroxietil celuloza, chiar la concentrații scăzute ale derivaților de celuloză, de numai 1%, imprimă caracter tixotrop preparatelor conținând naftifină sau terbinafină.

Pentru toate formulările analizate s-a putut aplica modelul Ostwald de Waele (indicat de software-ul utilizat ca abordare optimă), iar valoarea indicelui de curgere a fost subunitară, confirmând caracterul pseudoplastic. Modelarea profilului de curgere a fost implementată ca o abordare alternativă procedurilor recomandate în prezent pentru evaluarea similarității structurale. Alături de echivalența profilelor de cedare in vitro, poate fi considerată parte integrantă a procedurilor simplificate de înregistrare a produselor farmaceutice generice (cu exceptarea de la experimentarea in vivo, Biowaiver).

Valorile calculate pentru indicele de consistență confirmă gruparea pe zone, în concordanță cu datele calculate pentru ariile de histerezis și concentrația formatorului de rețea.

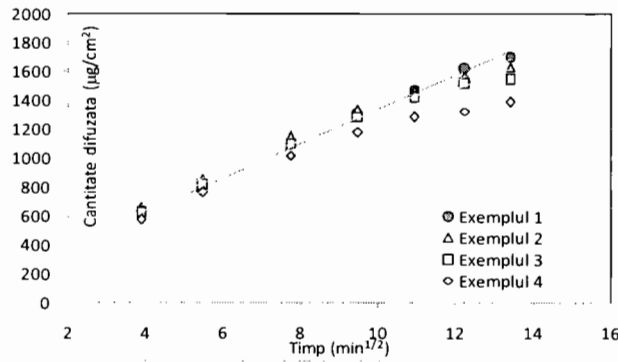
Toate formulările descrise în exemplele 1-30 prezintă profile de curgere adecvate din punct de vedere al calității farmaceutice și al complianței unui preparat administrat la nivel local.

### **Analiza profilului de cedare in vitro**

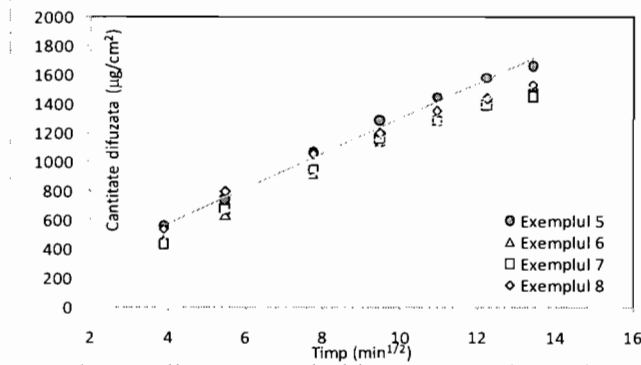
Amestecul complex generat de cantități minime de alcool inferior, polioli și tensioactiv a permis solubilizarea agenților antimicotici lipofili. Concentrația substanței active este foarte apropiată de maximumul de solubilitate permis de ansamblul factorilor de formulare. Această caracteristică domină aspectul general al profilelor de cedare in vitro, respectiv rezultatele experimentale evidențiază dependența de concentrația derivatului de celuloză formator al rețelei, dar diferențele relative sunt destul de mici.

Intervalul de variație a valorilor coeficienților de difuzie este extrem de redus (80 - 120  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}^{1/2}$ ), comparativ cu diferențele structurale ușor sesizabile și demonstrate prin analiza comportamentului reologic.

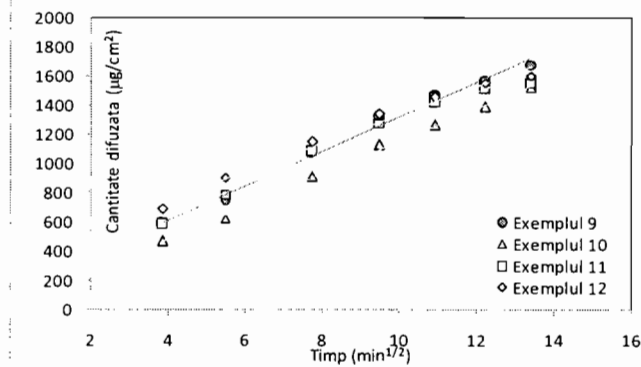
**Figura 3.** Profilele medii de cedare in vitro ale naftifinei clorhidrat din formulări conținând hidroxiopropil-metil celuloză 1-4% (N=3; Exemplele 1-4)



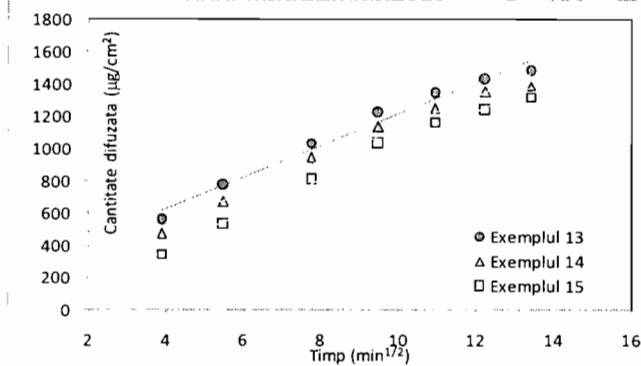
**Figura 4.** Profilele medii de cedare in vitro ale naftifinei clorhidrat din formulări conținând hidroxietil celuloză 1-4% (N=3; Exemplele 5-8)



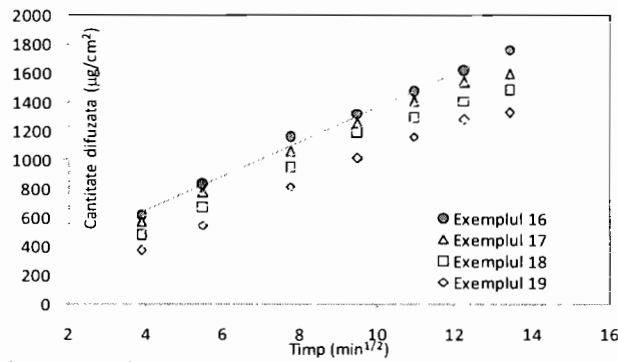
**Figura 5.** Profilele medii de cedare in vitro ale naftifinei clorhidrat din formulări conținând metil celuloză 1-4% (N=3; Exemplele 9-12)



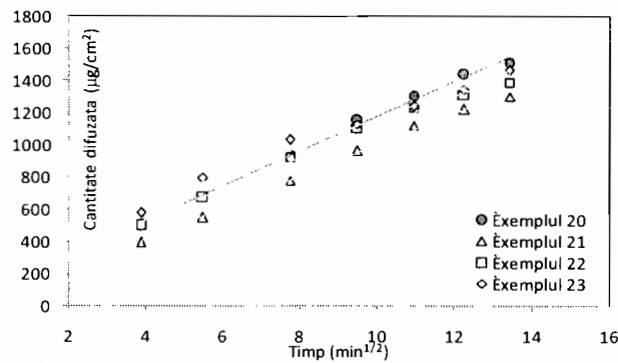
**Figura 6.** Profilele medii de cedare in vitro ale naftifinei clorhidrat din formulări conținând combinații de derivați de celuloză 1-1% (N=3; Exemplele 13-15)



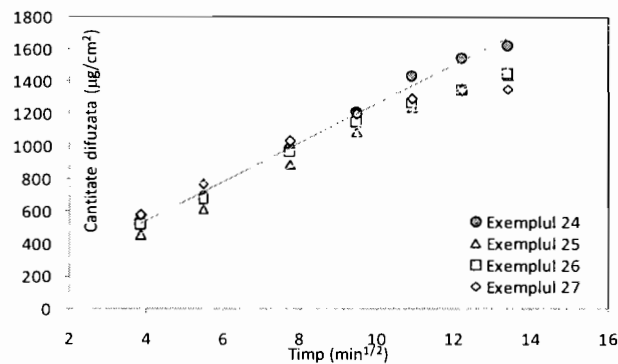
**Figura 7.** Profilele medii de cedare in vitro ale terbinafinei clorhidrat din formulări conținând hidroxiopropil-metil celuloză 1-4% (N=3; Exemplele 16-19)



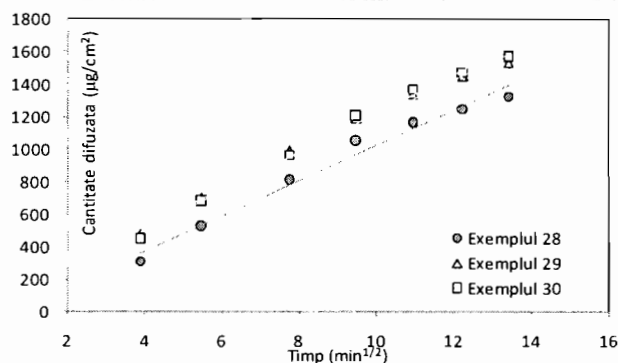
**Figura 8.** Profilele medii de cedare in vitro ale terbinafinei clorhidrat din formulări conținând hidroxietyl celuloză 1-4% (N=3; Exemplele 20-23)



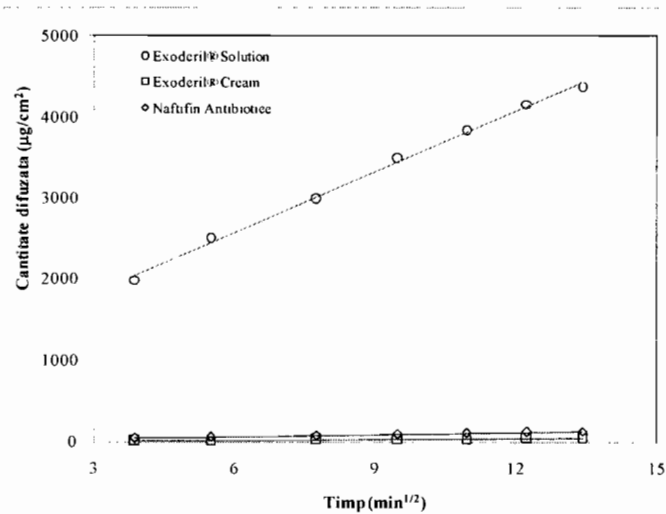
**Figura 9.** Profilele medii de cedare in vitro ale terbinafinei clorhidrat din formulări conținând metil celuloză 1-4% (N=3; Exemplele 24-27)



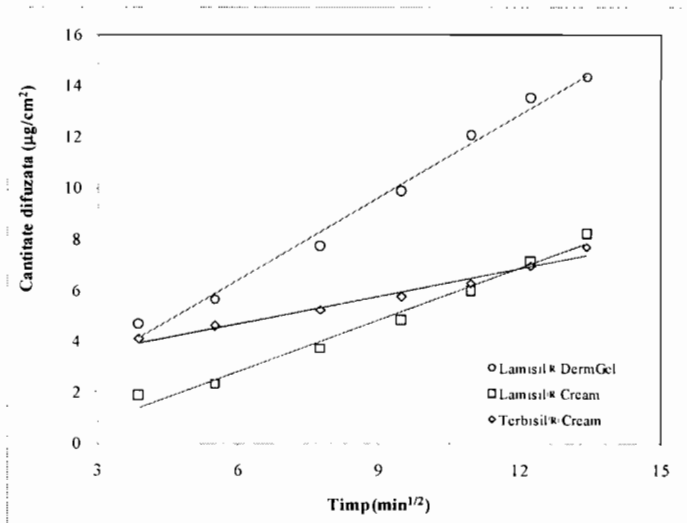
**Figura 10.** Profilele medii de cedare in vitro ale terbinafinei clorhidrat din formulări conținând combinații de derivați de celuloză 1-1% (N=3; Exemplele 28-30)



**Figura 11.** Profilele medii de cedare in vitro ale naftifinei clorhidrat din formulări farmaceutice industriale (N=3)



**Figura 12.** Profilele medii de cedare in vitro ale terbinafinei clorhidrat din formulări farmaceutice industriale (N=3)



Creșterea concentrației formatorului de rețea de tip derivat de celuloză determină scăderi proporționale ale valorilor coeficienților de difuzie pentru naftifină și terbinafină, corelate cu parametrii structurali. Abateri de la remarcabila dependență liniară (coeficienți de corelație cu valori mai mari de 0.99) sunt evidențiate pentru hidroxipropil-metil celuloză. Pentru concentrațiile intermediare (2 și 3%) au fost obținute diferențe reduse ale vitezei de cedare in vitro, posibil generate prin interacțiuni particulare ale compusului macromolecular cu amestecul care asigură solubilizarea agentului antimicotic.

**Tabelul 1.** Parametrii procesului de difuzie in-vitro  
(regresie liniară, conform modelului Higuchi)

Naftifină clorhidrat				Terbinafină clorhidrat			
Formulare	Coeficient de difuzie ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}^{1/2}$ )	Lag-Time ( $\text{min}^{1/2}$ )	Coeficient de corelație	Formulare	Coeficient de difuzie ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}^{1/2}$ )	Lag-Time ( $\text{min}^{1/2}$ )	Coeficient de corelație
Exemplul 1	118,16	-1,29	0,9979	Exemplul 16	118,04	-1,55	0,9977
Exemplul 2	103,65	-2,72	0,9933	Exemplul 17	109,50	-1,60	0,9962
Exemplul 3	99,92	-2,57	0,9899	Exemplul 18	107,70	-0,75	0,9941
Exemplul 4	86,07	-3,10	0,9849	Exemplul 19	104,16	0,15	0,9960
Exemplul 5	119,97	-0,81	0,9965	Exemplul 20	107,81	-0,91	0,9978
Exemplul 6	115,08	-0,16	0,9978	Exemplul 21	97,69	-0,22	0,9985
Exemplul 7	107,84	-0,50	0,9904	Exemplul 22	95,08	-1,60	0,9948
Exemplul 8	101,74	-1,92	0,9932	Exemplul 23	87,96	-3,13	0,9935
Exemplul 9	118,05	-1,11	0,9959	Exemplul 24	119,57	-0,51	0,9971
Exemplul 10	111,53	-0,31	0,9989	Exemplul 25	105,83	-0,49	0,9979
Exemplul 11	105,26	-1,92	0,9911	Exemplul 26	98,61	-1,52	0,9943
Exemplul 12	97,21	-3,54	0,9920	Exemplul 27	84,63	-3,15	0,9767
Exemplul 13	97,53	-2,24	0,9902	Exemplul 28	108,51	0,68	0,9914
Exemplul 14	98,45	-1,25	0,9907	Exemplul 29	112,14	-0,67	0,9951
Exemplul 15	104,60	0,33	0,9929	Exemplul 30	119,28	-0,14	0,9956
<b>Medie</b>	<b>105,67</b>	<b>-1,54</b>		<b>Medie</b>	<b>105,10</b>	<b>-1,03</b>	
<b>Minim</b>	<b>86,07</b>	<b>-3,54</b>		<b>Minim</b>	<b>84,63</b>	<b>-3,15</b>	
<b>Maxim</b>	<b>119,97</b>	<b>0,33</b>		<b>Maxim</b>	<b>119,57</b>	<b>0,68</b>	
Exoderil <sup>®</sup> Solution	250,10	-4,24	0,9986	Lamisil <sup>®</sup> DermGel	1,08	0,14	0,9944
Exoderil <sup>®</sup> Cream	3,23	0,75	0,9982	Lamisil <sup>®</sup> Cream	0,67	1,92	0,9907
Naftifin Antibiotice	9,61	-0,08	0,9992	Terbisil <sup>®</sup> Cream	0,36	-6,66	0,9896

Cu excepția referinței de tip soluție, toate formulările evaluate au prezentat valori ale coeficienților de difuzie mult mai mari comparativ cu preparatele industriale hidrofiele sau lipofile. Procesul de difuzie este puțin influențat de variațiile structurale induse prin variația concentrației formatorului de rețea de tip derivat de celuloză, ceea ce demonstrează contribuția majoră a activității termodinamice optime a agentului antifungic.

Consecutiv administrării in vivo, se pot estima valorile maxime ale fluxului prin stratul cornos, atinse prin utilizarea acestor sisteme suprasaturate.

### Revendicări

1. Formă farmaceutică lichidă sau semisolidă cu acțiune antimicotică, caracterizată prin aceea că este constituită pe baza unor compuși macromoleculari hidrofili de tip derivați de celuloză (metil-celuloză, hidroxipropil-metil celuloză, hidroxietil-celuloză), destinate administrării locale la nivelul pielii, mucoaselor sau al unghiilor, conținând naftifină clorhidrat, eventual terbinafină clorhidrat în concentrație de 1%, solubilizate în amestecuri de alcooli alifatici inferiori (în special alcool etilic 5-15% și izopropilic 0.5-5%), polioli lichizi (polietilenglicoli 200, 300 sau 400, 1-5%) și un agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat (0.1-5%).