



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2011 01275**

(22) Data de depozit: **29.11.2011**

(41) Data publicării cererii:
30.08.2013 BOPI nr. **8/2013**

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

(72) Inventatori:
• **ANDRIEȘ ADRIAN, BD. ION MIHALACHE
NR.111, BL. 12A, SC. B, AP. 61, SECTOR 1,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **NIȚĂ SULTANA, STR.BĂRBAT VOIEVOD
NR.21, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **RĂDULESCU FLAVIAN ȘTEFAN,
STR. ANASTASIE PANU NR.23, BL.D6,
SC.2, AP.61, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B,
RO;**

• **LUPULEASA DUMITRU,
STR. GENERAL CULCER ION NR.28A,
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **MIRON DALIA SIMONA,
STR. ANASTASIE PANU NR.23, BL.D6,
SC.2, AP.61, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B,
RO;**
• **PATRON LUMINIȚA ILEANA,
STR.DIMITRIE MARINESCU NR.1A, B1,
ET.7, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **PANTELI IRINA MINERVA,
STR. SPĂTARU NICOLAE MILESCU
NR. 46-48, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **RASIT IUKSEL, BD.DINICU GOLESCU
NR.37, BL.4, SC.B, ET.1, AP.40, SECTOR 1,
BUCUREȘTI, B, RO**

(54) **FORME FARMACEUTICE, SEMISOLIDE, CU ADMINISTRARE
LOCALĂ, DE TIP GEL-EMULSIE, CONȚINÂND COMPLEXȘI
AI COBALTULUI CU LIGANZI ORGANICI DE TIP OXICAMI**

(57) Rezumat:

Invenția de față se referă la un produs farmaceutic cu utilizare în dermatologie. Produsul conform invenției este pe bază de compuși macromoleculari, hidrofilii, de tip derivați poliacrilici, conținând 0,01... 10% complexi ai cobaltului cu oxicami ca agenți antiinflamatori

nesteroidieni, 1...5% agenți tensioactivi neionici, 1...10% promotori de absorbție lipofili și 5...20% componente alcoolice volatile.

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).



Forme farmaceutice semisolide cu administrare locala de tip gel-emulsie conținând complecși ai cobaltului cu liganzi organici de tip oxicami

Invenția se referă la forme farmaceutice cu administrare locală, pe piele și mucoase, semisolide, de tip gel emulsie, conținând ca substanțe active complecși ai cobaltului cu liganzi organici de tip anti-inflamatoare nesteroidiene cu structură carboxamid-enolică (oxicami).

Atingerea efectului terapeutic și limitarea consecințelor farmacotoxice ale utilizării agenților anti-inflamatori nesteroidieni impun condiții de calitate specifice formelor farmaceutice care reprezintă vehicolul pentru administrarea in-vivo.

O alternativă abordată frecvent în ultima perioadă este conceperea și dezvoltarea de noi medicamente cu proprietăți antiinflamatoare prin extinderea studiilor către compuși metalici ai structurilor organice terapeutic active. Se constată astfel atenuarea intensității sau frecvenței reacțiilor adverse tipice, dar și o potențare a activității terapeutice, prin contribuția asumată a cationului metalic în diverse procese endogene.

R.Cini și colaboratorii [Cini R. și col. - Inorg. Chem. 29:5197,1990; Cini R. - Comments Inorg. Chem. 22:151,2000; Tamasi G. și col. - J. Inorg. Biochem. 102:1862,2008] au sintetizat și caracterizat din punct de vedere fizico-chimic o serie de compuși ai metalelor tranziționale cu liganzi din clasa oxicamilor (piroxicam, meloxicam, tenoxicam, izoxicam). Au fost generate combinații complexe ale Cu(II) și Pt(II) care includ ca liganzi piroxicam și meloxicam, dar care conțin în structura moleculară și solventul utilizat în sinteză (respectiv dimetil-sulfoxid sau dimetil-formamidă).

O altă problemă este reprezentată de faptul că, prin coordonare, caracterul slab acid al ligandului organic (speculat din perspectiva dizolvării sau dispersării facilitate a acestora în medi alcaline) nu se manifestă. Moleculele de oxicam orientează ariile structurale responsabile de caracterul intens hidrofoab către mediu, ceea ce face deosebit de dificilă obținerea de forme farmaceutice care să cedeze, cu o viteză adecvată, principiul activ, în sau către mediile biologice apoase. Se recurge frecvent la formulări care reduc biodisponibilitatea sau biocompatibilitatea. Astfel de exemple sunt reprezentate fie de vehicule anhidre (Boettcher B. și colaboratorii [B



AU520726B2 1978]), fie de cantități crescute de solvenți cu toxicitate crescută (Ragtop HL. și colaboratorii [Bv. US5310936A 1994]).

În cererea de brevet de invenție nr. A/01050/2010 au fost menționate forme farmaceutice cu administrare locală, semisolide, conținând ca substanțe active complecși ai cuprului cu meloxicam și piroxicam, sub forma unor sisteme de tip gel hidrofil. Experimentarea preclinică a demonstrat ca utilizarea cobaltului [Nita S. și col. - Cerere de brevet nr. A/01061/2010] a condus la cea mai semnificativă potențare a efectelor antiinflamatorii, pentru ambii liganzi carboxamid-enolici. Studiile in vitro privind modularea secreției de citokine au demonstrat că prezența cobaltului induce o activitate dependentă de doză, care atinge un prag semnificativ la valori scăzute, respectiv concentrații de ordinul 0.05-0.4 microM.

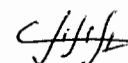
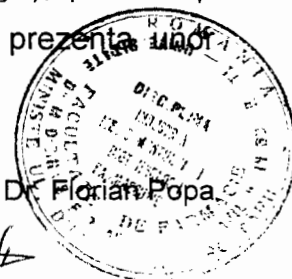
Invenția de față se referă la forme farmaceutice semisolide de tip gel-emulsie, constituite pe baza unor compuși macromoleculari hidrofilii de tip poliacrilat, destinate administrării locale la nivelul pielii și al mucoaselor, conținând complecși ai cobaltului cu agenți antiinflamatori nesteroidieni de tip oxicami (0.01-10%). Cei doi compuși organometalici utilizați în cadrul formulelor care fac obiectul prezentei cereri de brevet au următoarele formule:

$[\text{Co} \cdot (\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_4\text{S})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2]$, masa moleculară 755,79 g/mol;

$[\text{Co} \cdot (\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2)_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2]$, masa moleculară 793,79 g/mol.

Combinarea unei rețele hidrofile cu agenți tensioactivi neionici și cu promotori de absorbție lipofili de tipul izopropil-miristatului, asociat sau nu cu componente lipidice biocompatibile, generează sisteme semisolide bifazice, cu un necesar minim de componente alcoolice volatile. Se asigură astfel o dispersie adecvată a principiului activ hidrofob în cadrul formulării farmaceutice duale, dar și proprietățile reologice necesare preparării și procesării formulei. Comportamentul pseudoplastice permite deformări ale vehicolului farmaceutic sub acțiunea stresului mecanic tipic administrării, cu reducerea consecutivă a rezistenței difuzionale și favorizarea absorbției la interfața de absorbție.

Formulările descrise includ agenți de stabilizare de tip tensioactiv neionic (de exemplu macrogol-glicerol ricinoleat, 1-5%) necesari menținerii substanței active în soluție sau pentru stabilizarea dispersiei (dependent de concentrație), precum și promotori de absorbție lipofili de tip izopropil-miristat (1-10%), în prezența unor componente alcoolice volatile în cantități reduse (5-20%).

29-11-2011

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

Component	Cantitate (g/100g)
Complex al cobaltului cu ligand oxicam	0.01 - 10.0
Agent macromolecular poliacrilic	0.5 - 4.0
Trietanolamină	ad pH 7
Propilenglicol	1.0 - 10.0
Promotor de absorbție lipofil de tip izopropil-miristat sau combinați ale acestuia cu acizi grași și alte componente lipidice biocompatibile	1.0 - 10.0
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	1.0 - 5.0
Etanol absolut	5.0 - 20.0
Apa purificată	ad 100.0

Modul de preparare

Formatorul de rețea de tip poliacrilat (de exemplu carbomer 934, 940) este hidratat, timp de 24 de ore, în 75% din cantitatea de apă prevăzută în formulă. Pentru acest sistem poliacrilic, structurarea gelului s-a realizat prin neutralizare cu trietanol-amina.

Gelurile rezultate sunt neutralizate, prin adăugare agentului de neutralizare.

Complexul se dizolvă sau se dispersează în amestecul de propilenglicol și etanol, în care a fost dispersat anterior tensioactivul neionic și ulterior, promotorul de absorbție lipofil.

Gelul neutralizat și sistemul micelar conținând complexul organometalic se reunesc și se omogenizează prin agitare lentă.

Evaluarea profilului de cedare din formele farmaceutice semisolide

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 50 % etanol absolut.

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 μm) 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, 45, 60, 90, 120, 150 și 180 de minute de la debutul testului.

Concentrațiile de complecși organometalici ai cobaltului cu cei doi oxicami cu proprietăți anti-inflamatoare 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 corectia cu factorul de dilutie), utilizând un spectrofotometru Jasco model V-530, serial no. B284660512, cu dublu fascicul. Cantitatea de complex organometalic din formulele prezentate în continuare a fost calculată prin echivalență molară a oxicamilor, pornind de la concentrația formulărilor de tip gel hidrofili disponibile (0.5% pentru piroxicam, respectiv meloxicam). Suplimentar, au fost preparate formulări semisolide conținând 0.05 și 0.1% complex.

Evaluarea comportamentului de curgere al gelurilor emulsie

S-a utilizat un vâscozimetru rotațional Thermo Haake VT550 (ViscoTester VT550), Thermo Electron (Karlsruhe) GmbH, Germania, cu ansamblul de cilindrii SV - DIN (interval de viteze de forfecare: 0 – 100; volum: 10 ml). Înregistrarea și prelucrarea primară a datelor s-a realizat prin utilizarea unui software specializat compatibil, Haake RheoWin Data Manager, Versiune 4.30.0011, Thermo Electron (Karlsruhe) GmbH, Germania. Pentru analiza comportamentului de curgere și evidențierea caracterului pseudoplastic, datele înregistrate au fost evaluate prin aplicarea modelului Ostwald de Waele.



Exemplul 1

Component	Cantitate (g/100g)
Complex al cobaltului cu ligand piroxicam	0.05
Carbomer 940	0.5
Trietanolamină	ad pH 7
Propilenglicol	5
Izopropil-miristat	5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	2
Etanol absolut	10
Apa purificată până la	100

Exemplul 2

Component	Cantitate (g/100g)
Complex al cobaltului cu ligand piroxicam	0.05
Carbomer 940	0.5
Trietanolamină	ad pH 7
Propilenglicol	5
Amestec izopropil-miristat, lanolină și acid oleic	5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	2
Etanol absolut	10
Apa purificată până la	100



Florian Popa

Exemplul 3

Component	Cantitate (g/100g)
Complex al cobaltului cu ligand piroxicam	0.05
Carbomer 940	1
Trietanolamină	ad pH 7
Propilenglicol	5
Izopropil-miristat	5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	2
Etanol absolut	10
Apa purificată până la	100

Exemplul 4

Component	Cantitate (g/100g)
Complex al cobaltului cu ligand piroxicam	0.05
Carbomer 940	1
Trietanolamină	ad pH 7
Propilenglicol	5
Amestec izopropil-miristat, lanolină și acid oleic	5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	2
Etanol absolut	10
Apa purificată până la	100



[Handwritten signature]

Exemplul 5

Component	Cantitate (g/100g)
Complex al cobaltului cu ligand meloxicam	0.05
Carbomer 940	0.5
Trietanolamină	ad pH 7
Propilenglicol	5
Izopropil-miristat	5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	2
Etanol absolut	10
Apa purificată până la	100

Exemplul 6

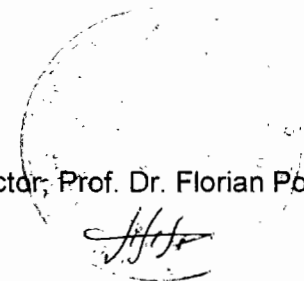
Component	Cantitate (g/100g)
Complex al cobaltului cu ligand meloxicam	0.05
Carbomer 940	0.5
Trietanolamină	ad pH 7
Propilenglicol	5
Amestec izopropil-miristat, lanolină și acid oleic	5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	2
Etanol absolut	10
Apa purificată până la	100

Exemplul 7

Component	Cantitate (g/100g)
Complex al cobaltului cu ligand meloxicam	0.05
Carbomer 940	1
Trietanolamină	ad pH 7
Propilenglicol	5
Izopropil-miristat	5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	2
Etanol absolut	10
Apa purificată până la	100

Exemplul 8

Component	Cantitate (g/100g)
Complex al cobaltului cu ligand meloxicam	0.05
Carbomer 940	1
Trietanolamină	ad pH 7
Propilenglicol	5
Amestec izopropil-miristat, lanolină și acid oleic	5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	2
Etanol absolut	10
Apa purificată până la	100



Florian Popa

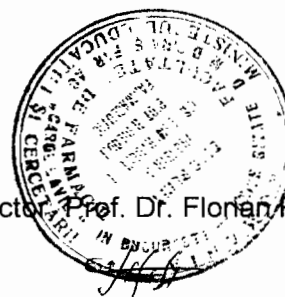
9.1

Exemplul 9

Component	Cantitate (g/100g)
Complex al cobaltului cu ligand piroxicam	0.29
Carbomer 940	1
Trietanolamină	ad pH 7
Propilenglicol	5
Amestec izopropil-miristat, lanolină și acid oleic	5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	2
Etanol absolut	10
Apa purificată până la	100

Exemplul 10

Component	Cantitate (g/100g)
Complex al cobaltului cu ligand meloxicam	0.28
Carbomer 940	1
Trietanolamină	ad pH 7
Propilenglicol	5
Amestec izopropil-miristat, lanolină și acid oleic	5
Agent de solubilizare nonionic de tip macrogol-glicerol ricinoleat	2
Etanol absolut	10
Apa purificată până la	100



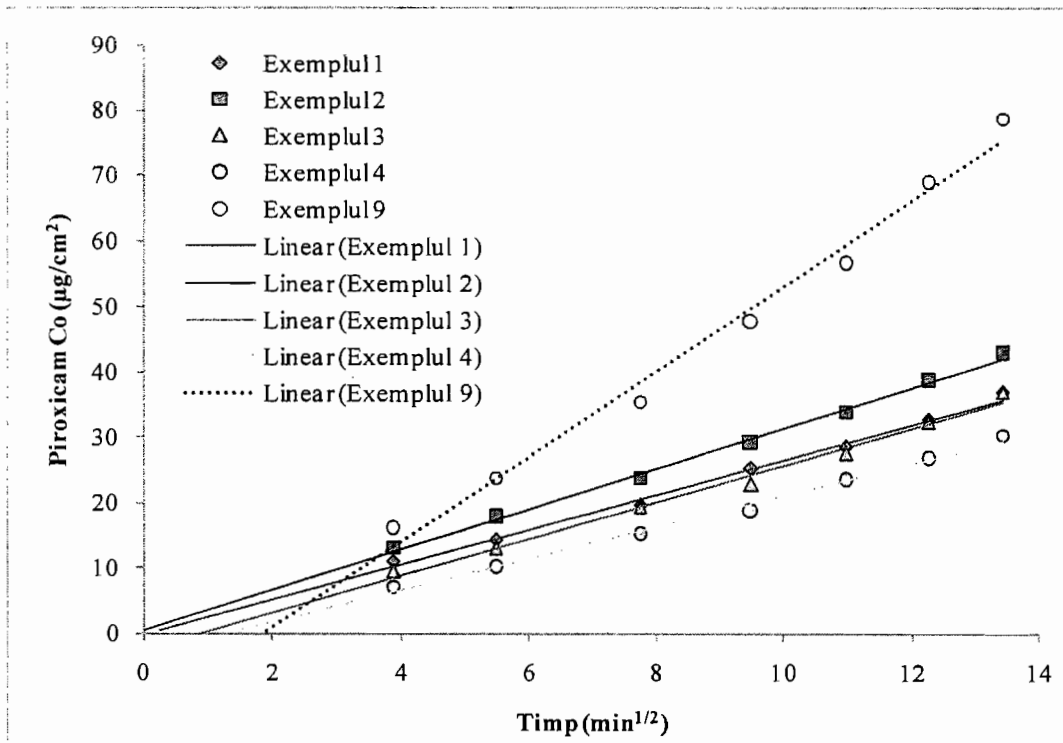


Figura 1. Profilele medii de cedare ale complexului cobaltului cu piroxicamul din formulările prezentate ca exemplul 1, 2, 3, 4 și 9 (N=3)

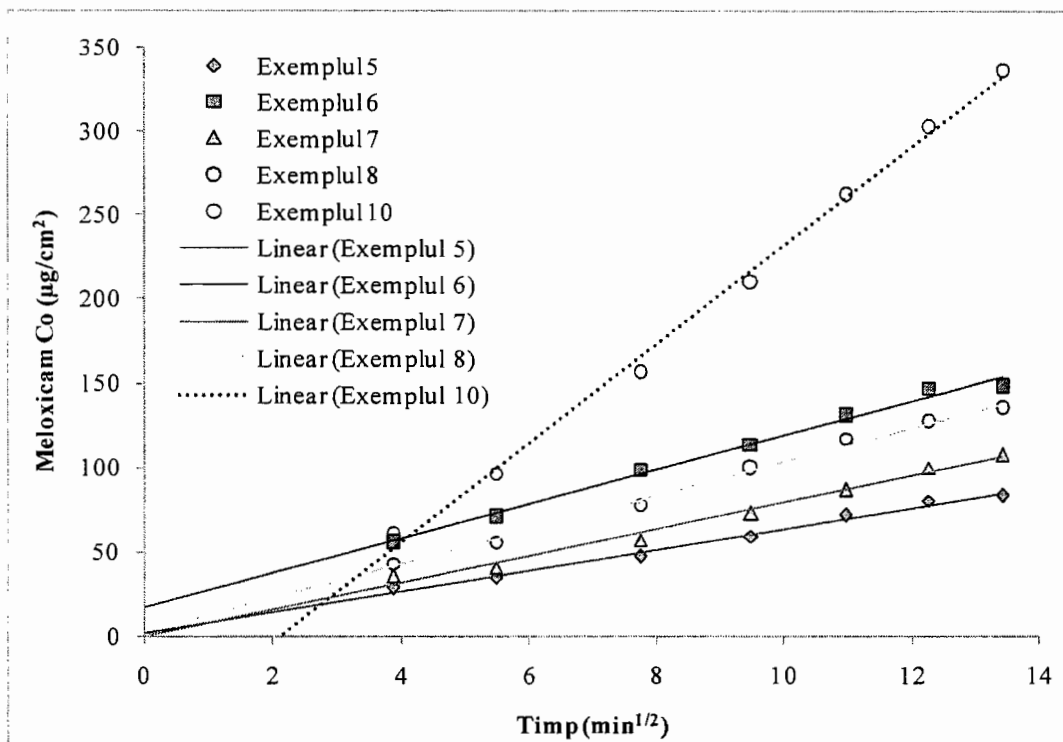
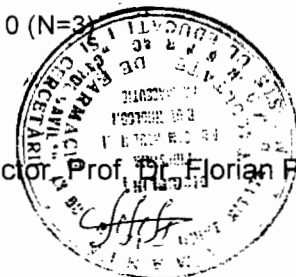


Figura 2. Profilele medii de cedare ale complexului cobaltului cu meloxicamul din formulările prezentate ca exemplul 5, 6, 7, 8 și 10 (N=3)



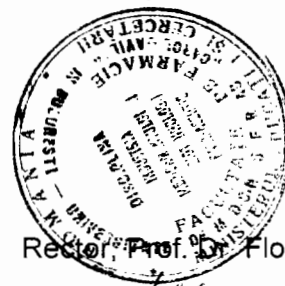
Studiile de cedare in-vitro au evidențiat un control adecvat al valorilor coeficienților de difuzie de către factorii de compoziție. Diferențele calitative și cantitative au fost transpuse în mod evident în diferențe de structură ale sistemelor semisolide de tip gel-emulsie.

Vitezele de cedare in vitro au fost mai mici în cazul piroxicamului cobalt, probabil pe fondul unei solubilități mai reduse în mediul hidroalcoolic receptor. Utilizarea amestecului complex de componente cu rol de promotor al absorbției și care constituie faza internă lipidică a formulării, a determinat difuzii mai rapide, dependente de vâscozitatea rețelei generate de agentul macromolecular poliacrilic, dar și de concentrația complexului.

Tabelul 1. Parametrii procesului de difuzie in-vitro

Formula	Coeficient de difuzie ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}^{1/2}$)	Lag-Time ($\text{min}^{1/2}$)	Coeficient de corelație (regresie liniară, conform legii lui Higuchi)
Exemplul 1	2,69	0,20	0,9967
Exemplul 2	3,10	-0,13	0,9984
Exemplul 3	2,83	0,95	0,9947
Exemplul 4	2,44	1,41	0,9959
Exemplul 5	6,53	1,96	0,9936
Exemplul 6	6,15	-0,27	0,9953
Exemplul 7	10,25	-1,48	0,9946
Exemplul 8	7,96	0,21	0,9934
Exemplul 9	10,14	-0,13	0,9974
Exemplul 10	29,48	2,17	0,9981

Una din concluzii este legată de existența unei fracții dizolvate considerabile la nivelul fazei majoritare hidroalcoolice. În mod uzual, dispunerea unei substanțe preferențial la nivelul fazei lipidice determină valori ale coeficienților de difuzie similare, pentru concentrații diferite. În acest caz, partiția între cele două componente nemiscibile devine etapă limitantă a vitezei de transfer către interfața membranară.



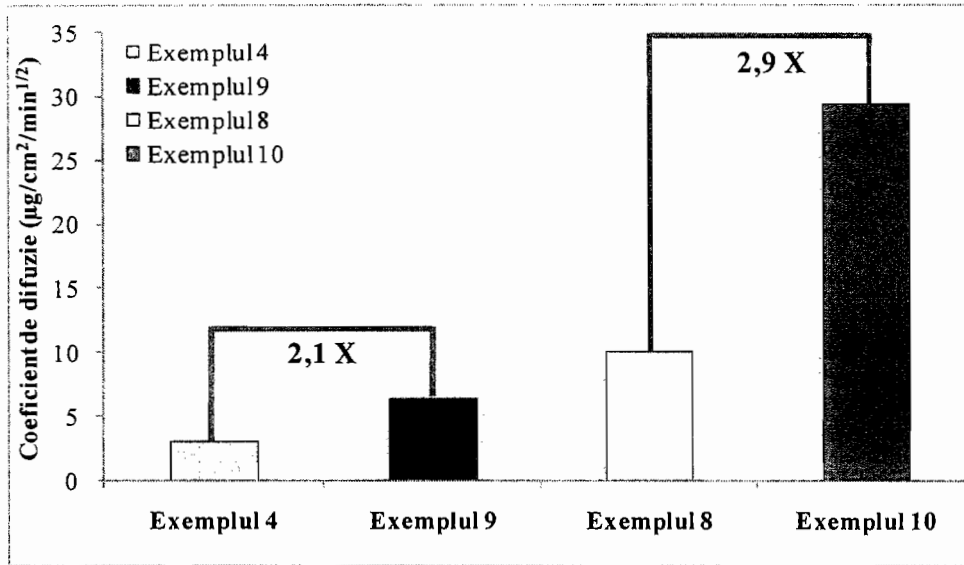


Figura 3. Influenta concentratiei formularilor semisolide cu administrare locala asupra coeficientului de difuzie in vitro (N=3)

Din punct de vedere al profilului de curgere, se remarcă un comportament pseudoplastic, subliniat și de aplicabilitatea modelului Ostwald de Waele ($R^2=0.999$), cu valori ale coeficientului de curgere subunitare. Cele doua niveluri ale concentratiei formatorului de retea de tip poli-acrilic (0.5 si 1%) sunt transpuse in rezistente difuzionale, fără existența unei relații de directă proporționalitate. Se poate observa un impact redus al concentrației complexului organometalic, fapt explicabil prin blocarea prin procesul de coordinare a funcției slab acide generate de gruparea hidroxilică a oxycamului.

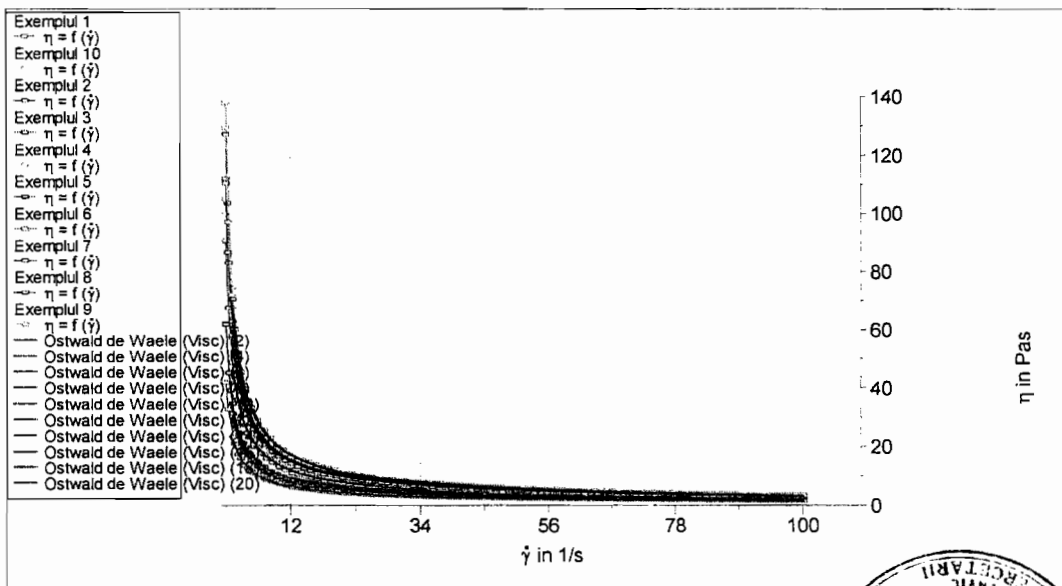
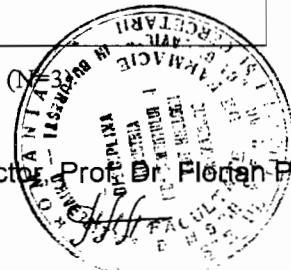


Figura 4. Variația vâscozității cu tensiunea de forfecare (N=3)



Se remarcă lipsa influenței tipului de complex asupra caracteristicilor structurale, asociate cu rezistența difuzională. Această constatare poate fi explicată prin similaritatea descriptorilor moleculari susceptibili să determine diferențe structurale, întrucât oxicamii expun spre mediul hidroalcoolic care constituie vehiculul farmaceutic suprafețe hidrofobe, diferențele fizico-chimice fiind mascate prin coordinare.

Parametrul critic pentru procesul de cedare este solubilitatea analitului. Poate fi presupusă o solubilitate mai mare a meloxicamului cobalt, atât la nivelul formulării farmaceutice, cât și în mediul receptor hidro-alcoolic. Se observă o proporționalitate remarcabilă între concentrația în formularea farmaceutică hidrofilă și valoarea coeficientului de difuzie (raportul concentrației de 2.85 între formularea Exemplul 8 și Exemplul 10 este transpus într-un raport de 2.9 al coeficienților de difuzie; figura 3).



Revendicări

1. Formă farmaceutică semisolidă, constituită pe baza unor compuși macromoleculari hidrofili de tip derivați poliacrilici, destinate administrării locale pe piele și mucoase, caracterizată prin aceea că include complecși ai cobaltului cu agenți antiinflamatori nesteroidieni - oxicami (de tip $[\text{Co} \cdot (\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_4\text{S})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2]$ sau $[\text{Co} \cdot (\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2)_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2]$, în concentrații de 0.01-10%), agenți de tensioactivi neionici (1-5%), promotori de absorbție lipofili (1-10%) și componente alcoolice volatile (5-20%).

