



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2012 01026

(22) Data de depozit: 18.12.2012

(41) Data publicării cererii:
30.09.2013 BOPI nr. 9/2013

(71) Solicitant:
• UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE "VICTOR BABEȘ" TIMIȘOARA,
STR. PIAȚA EFTIMIE MURGU NR.2,
TIMIȘOARA, TM, RO

(72) Inventatori:
• BORCAN FLORIN,
STR. INTRAREA CUCULUI NR. 3, SC. A,
AP. 6, TIMIȘOARA, TM, RO;

• ȘOICA CODRUȚA,
STR. GENERAL STAVRESCU NR. 34,
TIMIȘOARA, TM, RO;
• ȘERBAN FLORIȚA, STR. LEONARD
NR. 10A, AP. 11, TIMIȘOARA, TM, RO;
• GĂLUȘCAN ATENA,
STR. GHEORGHE DOJA NR. 3,
TIMIȘOARA, TM, RO;
• JUMANCA DANIELA, STR. CAREI
NR. 1E-1F, TIMIȘOARA, TM, RO

(54) VEHICUL POLIETER-URETANIC PENTRU TRANSPORTUL
TRANSDERMIC AL UNOR COMPUȘI FARMACEUTICI
UTILIZAȚI ÎN STOMATOLOGIE

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un vehicul polieter-uretanic utilizat pentru transportul prin piele al unor compuși farmaceutici folosiți în medicină și stomatologie, cu activitate antibacteriană și anticancerigenă cunoscută, de tip betulină, acid betulinic și acid oleanoic. Vehiculul conform invenției constă din aceea că sinteza se realizează printr-un proces de poliadiție între o componentă izocianică de tip alifatic și o componentă hidroxilică, formată dintr-un amestec de polieter și dioli, cu rol de extenderi de lanț, reacția chimică de interfață bifazică

fiind perfectată în prezența unei substanțe tensioactive, într-un reactor discontinuu, echipat cu un agitator mecanic și un sistem de încălzire, la un raport molar de 1,2 la 1, între componenta hidroxilică și cea izocianică, în intervalul de temperatură 35...45°C, vehiculul polieter-uretanic rezultat având o toxicitate redusă, conținut scăzut de substanțe tensioactive și indice de eterogenitate scăzut.

Revendicări: 4



fiecare aplicare au fost masurate: pierderea de apa transdermica, pH-ul pielii, nivelul de melanina si eritem utilizând un sistem MPA5 Courage-Khazaka, dotat cu sonda Tewameter[®]TM300, Skin-pH-meter[®]PH905, respectiv Mexameter[®]MX18.

Se cunoaste ca prin poliaditie interfaciala se pot obtine nano- si micro-structuri utilizate in transportul unor substante active. Pentru aceasta s-au utilizat diversi monomeri (acid acrilic, alchil-cianoacrilati, clorura acidului tereftalic, toluilendiizocianat, dietilentriamina, dimetilendiamina, hexametilendiamina) si substante tensioactive (sodiu-lauril-sulfat, fosfogliceride, fosfatidilcoline, sorbitan-trioleat, sorbitan-monolaurat) cu scopul de a imbunatati stabilitatea termica, foto-oxidativa si solubilitatea unor substante medicamentoase. Procesul preferat de ancorare a substantei active de nano- sau micro-structura de transport este inglobarea fizica sau incapsularea in interiorul gol al particulei, deoarece prin legaturi chimice intre acestia, ar fi afectate grupele functionale ale substantei active si astfel i-ar fi diminuata activitatea biologica.

Pielea indeplineste prin stratul cornos o functie de bariera pentru protejarea organelor interne fata de substantele din mediul inconjurator. Astfel, marimea si lipofilitatea particulelor sunt factorii cei mai importanti care determina capacitatea de a penetra stratul cornos al pielii. Pe de alta parte s-a descoperit ca nanoparticulele (dimensiuni mai mici de 100 nm) prezinta efecte toxice neobisnute si neobservate in cazul particulelor cu dimensiuni superioare. In cazul tuturor structurilor, s-a observat ca: cu cat sunt mai mici, cu atat au mai mare raportul suprafata / volum, ceea ce determina o reactivitate chimica, respectiv o activitate biologica mult crescute. Nanostructurile cu reactivitate chimica crescuta conduc la cresterea concentratiei radicalilor liberi.

Dezavantajele produselor cunoscute de tip particule utilizate ca vehicul transdermic pentru substante active consta in:

1. Posibilitati limitate de reglare a dimensiunii si stabilitatii particulelor;
2. Cantitate mare de substante tensioactive folosite, in general fiind raportata utilizarea unor amestecuri de substante tensioactive (in tandem hidrofil-hidrofob);
3. Obtinere de nano- si micro-structuri anorganice greu biodegradabile, cu posibilitate scazuta de eliminare, respectiv tendinta crescuta de acumulare in organism ceea ce conduce la toxicitate;
4. Degradarea la compusi cancerigeni sau/si mutageni a unor particule poliuretanic bazate pe diizocianati aromatici care confera in general proprietati mecanice superioare, dar sunt susceptibile la degradari *in vivo* pana la amine aromatice cu caracter cancerigen demonstrat.

Inventia prezinta urmatoarele avantaje:

1. Polieter-uretanii sintetizati se caracterizeaza printr-un continut scazut de substante tensioactive si sunt lipsiti de alti aditivi sau promotori de sinteza (initiatori de polimerizare), ceea ce micsoreaza costurile de fabricatie si impactul asupra organismului;
2. Produsii de sinteza din domeniul polieter-uretanilor sunt biocompatibili cu organismul uman si biodegradabili, prezentand o degradare la compusi netoxici;
3. Dimensiunea particulelor polieter-uretanice sintetizate se plaseaza intre domeniul nano si micro.

Inventia este ilustrata de urmatoarele exemple de realizare:

Dr. D. K. Oprea, Prof. Dr. H. C. H. H. H.

Exemplul 1

Se prepara faza organica prin obtinerea unei solutii formata din 1.5 grame hexametildiizocianat si 20 grame acetona, mentinuta sub agitare si termostata la 40 grd.C. Se prepara faza apoasa prin amestecarea urmatoarelor componente: 0.5 grame monoetilenglicol, 0.5 grame 1.4-butandiol, 1 gram polietilenglicol, 40 grame apa si 1.5 grame substanta tensioactiva, Poligliceril-4-Izostearat (Isolan G134), mentinuta sub agitare si termostata la 40 grd.C. Faza organica este injectata in faza apoasa intr-un raport molar de 1 / 1,2, sub agitare magnetica cu o viteza de 600 rpm, la o temperatura de 40 grd.C. Are loc o emulsionare spontana insotita de coprecipitarea structurilor, iar agitarea se mentine pentru definitivarea structurii polimerice pentru 4 ore. Solventii se indeparteaza prin evaporare mentinand probele in strat subtire (3 mm grosime), la 60 grd.C pentru 12 ore. Produsii de sinteza sunt spalati si centrifugati de trei ori cu un amestec apa : acetona in raport volumetric de 1 : 1.

Prin microscopie electronica de baleiaj s-a observat o usoara tendinta de aglomerare a particulelor, care la analizele termice s-au caracterizat printr-o degradare la o temperatura mult superioara celei de topire. Tot din analiza termica s-a observat prezenta tranzitiei vitroase care sugereaza caracterul predominant cristalin al probelor. Masuratorile de marime si potential zeta au indicat obtinerea unor structuri de 520... 580 nm, cu un potential de 29... 32 mV si un indice de eterogenitate de 0.2. Evaluarea toxicitatii pe celule stem mezenchimale, respectiv prin teste pe piele de soarece nu au indicat variatii de valoare specifice unor compusi nocivi.

Exemplul 2

Se prepara particule polieter-uretanic in conditiile din exemplul 1 de realizare a inventiei cu deosebirea ca, componenta izocianica este un prepolimer pe baza de izoforondiizocianat, iar substanta tensioactiva este Gliceril-polietilenglicol-ester (Labrasol).

Microscopia electronica, degradarea termica si testele de toxicitate au furnizat rezultate similare exemplului 1 de realizare a inventiei. Masuratorile de marime si potential zeta au indicat obtinerea unor particule de 260... 320 nm, cu un potential de 31... 36 mV si un indice de eterogenitate de 0,2.

Exemplul 3

Se prepara particule polieter-uretanic in conditiile din exemplul 1 de realizare a inventiei cu deosebirea ca substanta tensioactiva este Macrogolglicerol-ricinoleat (Cremophor EL).

Microscopia electronica, degradarea termica si testele de toxicitate au furnizat rezultate similare exemplului 1 de realizare a inventiei. Masuratorile de marime si potential zeta au indicat obtinerea unor particule de 215... 265 nm, cu un potential de 32... 38 mV si un indice de eterogenitate de 0,3.

Ag. R. Alus. Dum. et al.

REVENDICARI

1. Particule polieter-uretanice, biocompatibile si biodegradabile, avand dimensiunea de 520... 580 nm, realizate prin reactii chimice de interfata intre o componenta izocianica si una hidroxicila, in prezenta unui surfactant, perfectate intr-un microreactor discontinuu cu agitare magnetica, la o temperatura de 40 grd.C. la un raport molar de 1.2 la 1.

2. Particule polieter-uretanice, biocompatibile si biodegradabile, conform cu revendicarea 1, caracterizate prin aceea ca componenta izocianica este un prepolimer pe baza de hexametildiizocianat, iar raportul molar componenta hidroxicila : izocianica este de 1.2 la 1.

3. Particule polieter-uretanice, biocompatibile si biodegradabile, conform cu revendicarile 1 si 2, caracterizate prin aceea ca substanta tensioactiva este Poligliceril-4-Izostearat (Isolan G134), respectiv Macrogolglicerol-ricinoleat (Cremophor EL) si este in proportie de 2... 3% din volumul total.

4. Particule polieter-uretanice, biocompatibile si biodegradabile, conform cu revendicarea 1, caracterizate prin aceea ca componenta izocianica este un prepolimer pe baza de izoforondiizocianat, iar substanta tensioactiva este Gliceril-polietilenglicol-ester (Labrasol).

Am
S. F. H. a/H/g
Irene. E. Bely