



(12)

## CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2012 00565**

(22) Data de depozit: **27.07.2012**

(41) Data publicării cererii:  
**28.03.2014** BOPI nr. **3/2014**

(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;  
• MITU MIRELA ADRIANA, BD.UNIRII  
NR.78, BL.J2, SC.3, AP.65, SECTOR 3,  
BUCUREȘTI, B, RO;  
• KAMPPELAS OANA, STR. TRAIAN VUIA  
NR. 6, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;  
• LUPULEASA DUMITRU,  
STR. GENERAL CULGER ION NR.28A,  
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;  
• VOICU VICTOR, STR.ION NECULCE  
NR.70, SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO

(54) **GELURI HIDROFILE CU ADMINISTRARE LOCALĂ PE  
UNGHII, MUCOASE ȘI PIELE, CONȚINÂND CICLOPIROX  
OLAMINĂ**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o compoziție de gel hidrofili antifungic. Compoziția conform invenției este constituită din 0,5...5% ciclopirox olamină, 0,5...2% compuși macromoleculari de tip poli-acrilat, 0,5...2% derivați de celuloză, trietanolamină până la pH de 7, până la 5%

promotori de absorbție hidrofili și până la 100% apă purificată, procentele fiind exprimate în greutate.

Revendicări: 1  
Figuri: 5



## **Geluri hidrofiele cu administrare locală pe unghii, mucoase și piele conținând ciclopirox olamină**

Invenția se referă la forme farmaceutice cu administrare locală, semisolide, conținând ciclopirox olamină, sub forma unor sisteme de tip gel hidrofil, în prezența unui promotor de absorbție hidrofil sau lipofil.

Ciclopirox olamina reprezintă un important compus antifungic cu spectru larg, aparținând grupului piridonelor. Acțiunea sa în principal fungicidă, manifestată la nivel local (piele, mucoase, unghii) o deosebește de structurile de tip azolic sau arilaminic, fiind dublată de efect sporicid. Utilitatea terapeutică distinctă este completată de efectele antiinflamator (consecință a inhibării sintezei de prostaglandine și leucotrine) și bacteriostatic.

Din punct de vedere al caracteristicilor fizico-chimice, se remarcă printr-o solubilitate crescută în medii apoase sau hidro-alcoolice. Caracterul slab acid al entității active, tradus în utilizarea sub formă de sare cu etanol-amina, permite includerea în sisteme matriciale formate de polimeri hidrofilii, inclusiv în cazul în care structurarea adecvată a acestora impune o valoare a pH-ului în zona neutrală.

Solubilitatea redusă sau pH-dependentă specifică majorității agenților antifungici (reflectare a lipofilicității care condiționează accesul către locul de acțiune) este compensată în etapa de dezvoltare farmaceutică de utilizarea unor amestecuri de alcooli alifatici inferiori sau polioli, precum și a unor compuși biocompatibili cu proprietăți tensioactive. O abordare alternativă este reprezentată de formulări lipofile, care beneficiază din punct de vedere biofarmaceutic de similaritatea sau compatibilitatea caracteristicilor fizico-chimice specifice vehicolului, respectiv căii de administrare. În acest context trebuie menționată existența unor forme farmaceutice semisolide de tip gel hidrofil 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; Samour C.M. - US 2003/0232070A1 2003; Bohn M. și col. - US2003/0086881A1 2003]), necesară pentru asigurarea dispersării la nivel molecular a compusului antimicotic. Alterarea compoziției după aplicare la nivelul barierei biologice, prin pierderea componentelor volatile, determină o modificare structurală și de activitate termodinamică defavorabilă permeabilității. Totodată, aceleași caracteristici de compoziție impuse de parametrii 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).

Pentru ciclopirox olamină sunt utilizate frecvent geluri de chitosan ([Seite S. și col. - J Cosmet Dermatol. 8(4):249-53,2009; Fouda MM. și col. - Int J Pharm. 311(1-2):113-21,2006]) sau hidroxipropil-chitosan ([Monti D. și col. - Drug Dev Ind Pharm. 31(1):11-7,2005; Bohn M. și col. - J Am Pediatr Med Assoc. 90(10):491-494,2000]). De remarcat lipsa unor abordări tipice precum geluri hidrofile, care să permită controlul vitezei de cedare prin variații ale unor componente de tip promotori de absorbție, în concentrații reduse ([Sen N. și col. - US2008/0075745 A1 2008]). Formele farmaceutice utilizate în prezent (soluții în sisteme alcoolice sau hidro-alcoolice, sisteme semisolidale lipofile) nu includ vehicule simple, cu complianță și profil de permeabilitate locală superioare. 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.

Interfața reprezentată de stratul cornos și, în special, de segmentul dens keratinic al unghiilor, constituie o barieră biologică cu permeabilitate redusă, ceea ce reduce accesul agentului terapeutic la locul de acțiune. Se apelează frecvent la terapia sistemică (administrare orală), ceea ce crește incidența, intensitatea și durata de manifestare a reacțiilor adverse tipice. Ideal, în special în cazul onicomicozelor, expunerea la agentul antimicotic este localizată, cu un nivel de concentrații adecvat manifestării acțiunii farmacologice, alterând temporar integritatea barierei și crescându-i gradul de hidratare ([Sun Y. și col. - Bv. US 6042845 2000]). Utilizarea formulărilor cu un conținut ridicat de componente alcoolice determină frecvent procese rapide de evaporare a elementelor volatile, cu precipitarea avansată a entității antimicotice și reducerea consecutivă a biodisponibilității. A fost sugerată o posibilă alternativă terapeutică, în care formulări conținând acizi organici ([Maley C.J. - Bv. US 0019112 A1 2004]) sau alte componente ([Babapour R. - Bv. 2010/0273834A1 2010]) cu acceptabilitate redusă din partea pacienților sunt aplicate la nivelul zonei infectate, cu alterarea integrității acesteia (destructurarea matricei biologice). Totodată, pentru administrarea la nivelul stratului cornos este menționată existența unor forme farmaceutice semisolidale hidrofile, generate de agenți poliacrilați reticulați sau de derivați macromoleculari de celuloză, însă doar pentru asocieri ale derivaților antifungici de piridonă cu agenții antimicrobieni de tip macrolide sau piranozide

([Saint-Leger D. - Bv. CH 674930 A5 1990]). Deasemenea, este raportată utilizarea agenților tensioactivi de tip alchil-betaine, alchil-amidobetaine sau cocamido-alchilamine, precum și a derivaților acestora, ca agenți tensioactivi care teoretic pot determina alterări ale fluidității și coeziunii stratului cornos ([Leverd E. - Bv. WO 97/17075 1997]). Aplicarea formulărilor care generează filme aderente insolubile ([Ebmeyer M. și col. - Bv. WO 2006/0423A2 2006]) în apă necesită proceduri speciale de aplicare și îndepărtare.

Invenția de față se referă la forme farmaceutice semisolide, constituite pe baza unor compuși macromoleculari hidrofilii de tip poliacrilat (carbomer) asociați cu derivați de celuloză (hidroxipropil-metil-celuloză, hidroxipropil-celuloză, metil-celuloză, hidroxietil-celuloză, etil-celuloză), destinate administrării locale pe unghii, mucoase și piele, conținând ciclopirox olamină ca unic principiu activ (0.5 - 5%), în prezența unor cantități reduse (sub 5%) de promotori de absorbție hidrofilii (alcooli sau polialcooli inferiori) sau lipofili.

Combinarea a doi formatori de rețea are rolul de a asigura proprietățile reologice adecvate necesare nu doar preparării și procesării formulei, ci și complianței administrării. Formulările descrise includ promotori de absorbție hidrofilii sau lipofili (5%), în prezența unor cantități minime de componente alcoolice volatile (10%). Prin hidratarea și structurarea separată a compușilor macromoleculari, urmate de neutralizarea amestecului, este asigurată consistența adecvată a formulării farmaceutice (caracterul pseudoplastic), împreună cu hidratarea adecvată a locului de aplicare.

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

<b>Component</b>	<b>Cantitate (g/100g)</b>
Ciclopirox olamină	0.5-5
Carbomer	0.5-2.0
Derivat de celuloză	0.5-2.0
Trietanolamină pînă la	pH=7.0
Etanol	10.0
Propilenglicol	0-5.0
Izopropanol	0-5.0

Izopropil-miristat	0-5.0
Promotor de absorbție lipofil de tip ester în combinație cu acizi grași și alte componente lipidice biocompatibile	0-5.0
Apa purificată pînă la	100.0

### Modul de preparare

Carbomerul și derivatul de celuloză se dispersează separat în 30%, respectiv 50% din cantitatea totală de apă prevăzută în formulă, prin ușoară agitare. Dispersiile sunt aduse la pH neutral prin adăugarea trietanolaminei și sunt stocate timp de 24 de ore la 4°C, pentru hidratare și structurare. Cele două geluri rezultate sunt amestecate și neutralizate, prin adăugare agentului de neutralizare. Ciclopirox olamina se dizolvă în amestecul de componente hidrofile alcoolice și apă, fiind ulterior adăugată amestecului de geluri. Sistemul de tip gel hidrofil rezultat se omogenizează prin agitare lentă.

### Evaluarea profilului de cedare din formele farmaceutice 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  $\mu\text{m}$ ), 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 ciclopirox oamina 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.

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).

În continuare sunt prezentate exemple de formulări - geluri hidrofiele, conținând ciclopirox olamină 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.

### Exemplul 1

Component	Cantitate (g/100g)
Ciclopirox olamină	1.0
Carbomer 940	0.5
Hidroxiopropil-metil-celuloză	1.0
Trietanolamină	0.5
Etanol	10.0
Propilenglicol	5.0
Apa purificată	82.0

### Exemplul 2

Component	Cantitate (g/100g)
Ciclopirox olamină	1.0
Carbomer 940	0.5
Hidroxiopropil-metil-celuloză	1.0
Trietanolamină	0.5
Etanol	10.0
Izopropanol	5.0
Apa purificată	82.0

### Exemplul 3

Component	Cantitate (g/100g)
Ciclopirox olamină	1.0
Carbomer 940	0.5
Hidroxiopropil-metil-celuloză	1.0
Trietanolamină	0.5
Etanol	10.0
Izopropil-miristat	5.0
Apa purificată	82.0

### Exemplul 4

Component	Cantitate (g/100g)
Ciclopirox olamină	1.0
Carbomer 940	0.5
Hidroxiopropil-metil-celuloză	1.0
Trietanolamină	0.5
Etanol	10.0
Amestec de izopropil miristat, lanolină și alcool oleic	5.0
Apa purificată	82.0

**Exemplul 5**

<b>Component</b>	<b>Cantitate (g/100g)</b>
Ciclopirox olamină	1.0
Carbomer 940	1.0
Hidroxipropil-metil-celuloză	0.5
Trietanolamină	0.5
Etanol	10.0
Propilenglicol	5.0
Apa purificată	82.0

**Exemplul 6**

<b>Component</b>	<b>Cantitate (g/100g)</b>
Ciclopirox olamină	1.0
Carbomer 940	1.0
Hidroxipropil-metil-celuloză	0.5
Trietanolamină	0.5
Etanol	10.0
Izopropanol	5.0
Apa purificată	82.0

**Exemplul 7**

<b>Component</b>	<b>Cantitate (g/100g)</b>
Ciclopirox olamină	1.0
Carbomer 940	1.0
Hidroxipropil-metil-celuloză	0.5
Trietanolamină	0.5
Etanol	10.0
Izopropil-miristat	5.0
Apa purificată	82.0

**Exemplul 8**

<b>Component</b>	<b>Cantitate (g/100g)</b>
Ciclopirox olamină	1.0
Carbomer 940	1.0
Hidroxipropil-metil-celuloză	0.5
Trietanolamină	0.5
Etanol	10.0
Amestec de izopropil miristat, lanolină și alcool oleic	5.0
Apa purificată	82.0



**Exemplul 9**

<b>Component</b>	<b>Cantitate (g/100g)</b>
Ciclopirox olamină	1.0
Carbomer 940	0.5
Hidroxiopropil-celuloză	1.0
Trietanolamină	0.5
Etanol	10.0
Propilenglicol	5.0
Apa purificată	82.0

**Exemplul 10**

<b>Component</b>	<b>Cantitate (g/100g)</b>
Ciclopirox olamină	1.0
Carbomer 940	0.5
Hidroxiopropil-celuloză	1.0
Trietanolamină	0.5
Etanol	10.0
Izopropanol	5.0
Apa purificată	82.0

**Exemplul 11**

<b>Component</b>	<b>Cantitate (g/100g)</b>
Ciclopirox olamină	1.0
Carbomer 940	0.5
Hidroxiopropil-celuloză	1.0
Trietanolamină	0.5
Etanol	10.0
Izopropil-miristat	5.0
Apa purificată	82.0

**Exemplul 12**

<b>Component</b>	<b>Cantitate (g/100g)</b>
Ciclopirox olamină	1.0
Carbomer 940	0.5
Hidroxiopropil-celuloză	1.0
Trietanolamină	0.5
Etanol	10.0
Amestec de izopropil miristat, lanolină și alcool oleic	5.0
Apa purificată	82.0

### Exemplul 13

Component	Cantitate (g/100g)
Ciclopirox olamină	1.0
Carbomer 940	1.0
Hidroxipropil-celuloză	0.5
Trietanolamină	0.5
Etanol	10.0
Propilenglicol	5.0
Apa purificată	82.0

### Exemplul 14

Component	Cantitate (g/100g)
Ciclopirox olamină	1.0
Carbomer 940	1.0
Hidroxipropil-celuloză	0.5
Trietanolamină	0.5
Etanol	10.0
Izopropanol	5.0
Apa purificată	82.0

### Exemplul 15

Component	Cantitate (g/100g)
Ciclopirox olamină	1.0
Carbomer 940	1.0
Hidroxipropil-celuloză	0.5
Trietanolamină	0.5
Etanol	10.0
Izopropil-miristat	5.0
Apa purificată	82.0

### Exemplul 16

Component	Cantitate (g/100g)
Ciclopirox olamină	1.0
Carbomer 940	1.0
Hidroxipropil-celuloză	0.5
Trietanolamină	0.5
Etanol	10.0
Amestec de izopropil miristat, lanolină și alcool oleic	5.0
Apa purificată	82.0

În fiecare din cele 16 exemple prezentate, viteza de cedare in-vitro este intermediară formelor considerate referință, generate de vehiculul lipofil și cel cu un conținut ridicat de agenți tensioactivi. Toate formulările experimentale evaluate au prezentat un caracter pseudoplastic (valori ale indicilor de curgere subunitare, conform modelului Ostwald de Waele).

**Tabelul 1.** Parametrii procesului de difuzie in-vitro

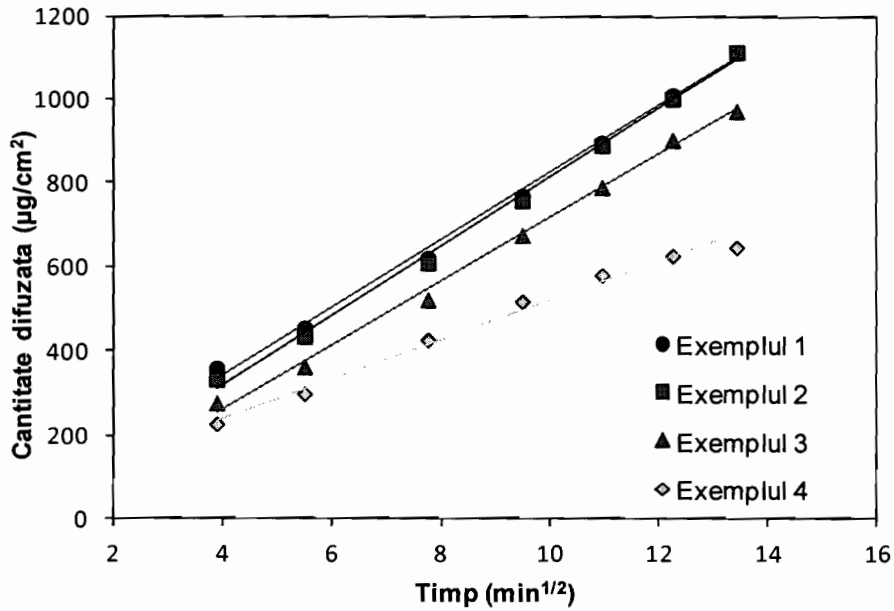
<b>Formula</b>	<b>Coeficient de difuzie</b> ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}^{1/2}$ )	<b>Lag-Time</b> ( $\text{min}^{1/2}$ )	<b>Coeficient de corelație</b> (regresie liniară, conform legii lui Higuchi)
<b>Exemplul 1</b>	79,90	-0,28	0,9982
<b>Exemplul 2</b>	82,31	0,13	0,9985
<b>Exemplul 3</b>	75,45	0,54	0,9982
<b>Exemplul 4</b>	46,05	-1,15	0,9936
<b>Exemplul 5</b>	70,60	0,94	0,9987
<b>Exemplul 6</b>	72,11	1,26	0,9975
<b>Exemplul 7</b>	73,87	1,38	0,9972
<b>Exemplul 8</b>	43,18	-0,01	0,9954
<b>Exemplul 9</b>	86,13	-0,12	0,9973
<b>Exemplul 10</b>	86,93	0,25	0,9985
<b>Exemplul 11</b>	82,11	0,75	0,9987
<b>Exemplul 12</b>	47,69	-1,59	0,9913
<b>Exemplul 13</b>	74,86	0,61	0,9985
<b>Exemplul 14</b>	70,90	1,13	0,9983
<b>Exemplul 15</b>	74,50	1,38	0,9982
<b>Exemplul 16</b>	46,04	-1,15	0,9936
<b>Referință șampon</b>	193,86	-2,29	0,9922
<b>Referință cremă</b>	8,05	1,49	0,9997

Profilele indică un control avansat al vitezei de cedare prin rezistența difuzională impusă de matricea hidrofilă (în special prin vâscozitate). Prezența promotorilor de absorbție lipofili, precum și a altor componente hidrofobe, determină formarea de sisteme bifazice, cu cedare mai lentă a ciclopirox-olaminei (prin apariția suplimentară a unui proces de partiție, în interiorul formulării).

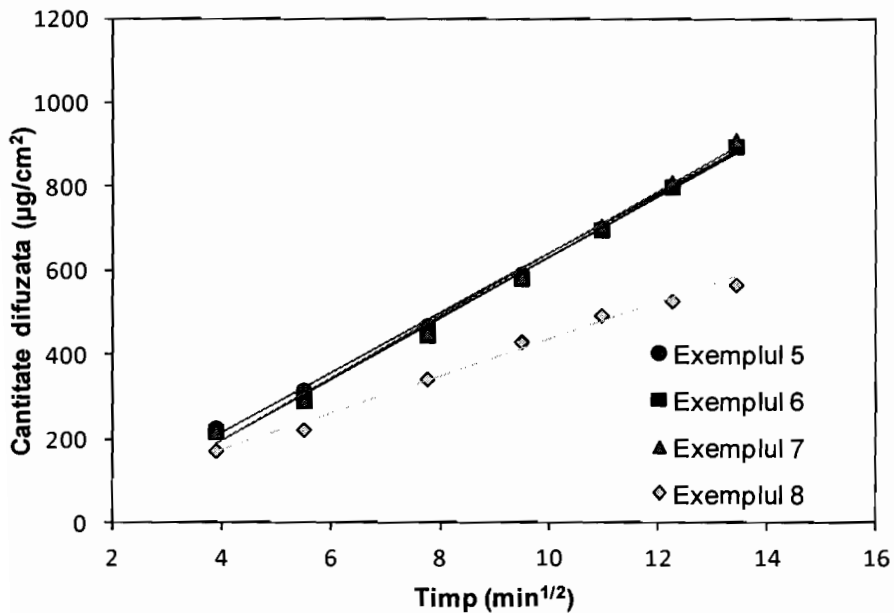
## Revendicări

1. Formă farmaceutică semisolidă de tip gel hidrofil cu acțiune antifungică, caracterizată prin aceea că este constituită pe baza unor asocieri de compuși macromoleculari de tip poliacrilat (carbomer) și derivați de celuloză (metil-celuloză, hidroxipropil-metil-celuloză, hidroxipropil-celuloză, hidroxietil-celuloză, etil-celuloză) destinate administrării locale la nivelul unghiilor, pielii sau mucoaselor, conținând ciclopirox olamină (0.5-10%), în prezența unor cantități reduse (sub 5%) de promotori de absorbție hidrofilii (alcooli sau polialcooli inferiori) sau lipofili.

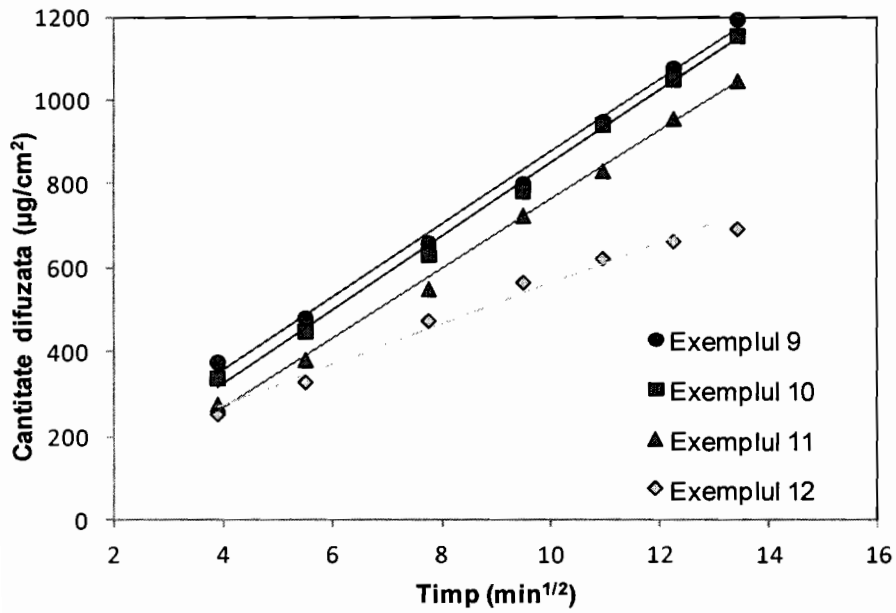
**Figura 1.** Profilele medii de cedare ale ciclopirox olaminei din formularile prezentate (N=3; Exemplele 1, 2, 3, 4)



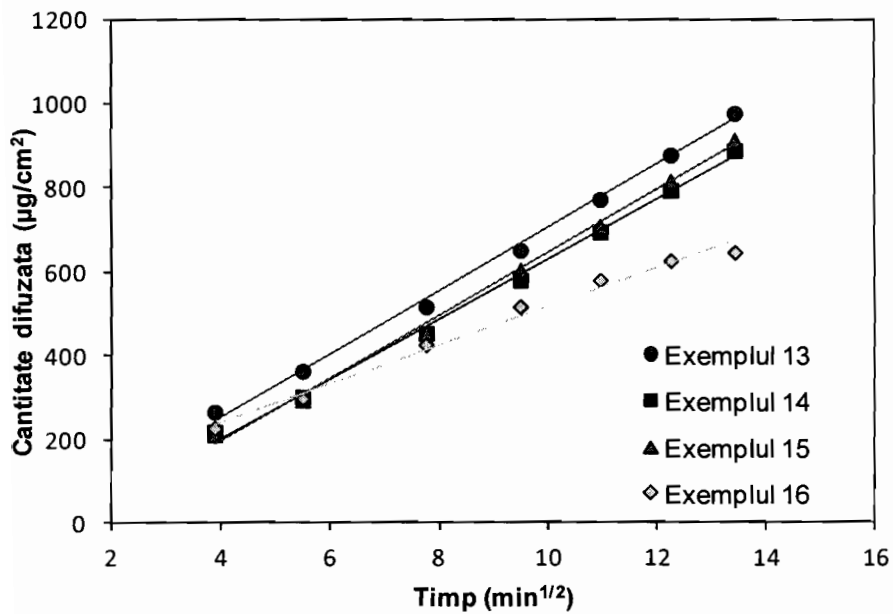
**Figura 2.** Profilele medii de cedare ale ciclopirox olaminei din formularile prezentate (N=3; Exemplele 5, 6, 7, 8)



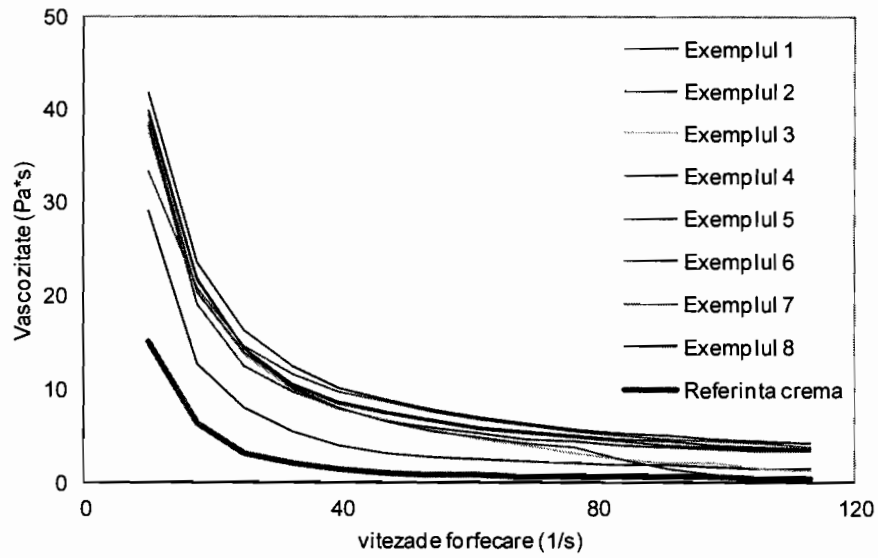
**Figura 3.** Profilele medii de cedare ale ciclopirox olaminei din formularile prezentate (N=3; Exemplele 9, 10, 11, 12)



**Figura 4.** Profilele medii de cedare ale ciclopirox olaminei din formularile prezentate (N=3; Exemplele 13, 14, 15, 16)



**Figura 5.** Profilele reologice ale formulărilor  
conținând hidroxipropil-metil-celuloză și ale referinței - cremă  
(Exemplele 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8)



**Figura 6.** Profilele reologice ale formulărilor  
conținând hidroxipropil--celuloză și ale referinței - cremă  
(Exemplele 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16)

