



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2012 00919**

(22) Data de depozit: **29/11/2012**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **28/09/2018** BOPI nr. **9/2018**

(41) Data publicării cererii:
30/05/2014 BOPI nr. **5/2014**

(73) Titular:
• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE- DEZVOLTARE PENTRU
TEXTILE ȘI PIELĂRIE - SUCURSALA
INSTITUTUL DE CERCETARE PIELĂRIE-
ÎNCĂLȚĂMINTE - BUCUREȘTI,
STR. ION MINULESCU NR.93, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE "CAROL DAVILA"
DIN BUCUREȘTI, STR.DIONISIE LUPU
NR.37, SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:
• **ALBU MĂDĂLINA GEORGIANA,
BD. TINERETULUI NR. 21, BL. Z6, SC. 1,
ET. 7, AP. 48, SECTOR 4, BUCUREȘTI, B,
RO;**
• **GHICA MIHAELA VIOLETA,
CALEA CRÂNGAȘI NR.26-28, BL.48-49,
SC.A, AP.4, ET.2, SECTOR 6, BUCUREȘTI,
B, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
**HEIKE WAGNER, KARL-HEINZ KOSTKA,
WILLI ADELHARDT, ULRICH F.
SCHAEFER, "EFFECTS OF VARIOUS
VEHICLES ON THE PERMEATION OF
FLUFENAMIC ACID INTO HUMAN SKIN",
EUROPEAN JOURNAL OF
PHARMACEUTICALS AND
BIOPHARMACEUTICALS, VOL. 58,
PP. 121-129, 2004; YUJI KUROSAKI,
NAOKI NAGAHARA, TOSHIHIRO
TANIZAWA, HIDEKATSU NISHIMURA,
TAIJI NAKAYAMA, TOSHIKIRO KIMURA,
"USE OF LIPID DISPERSE SYSTEMS IN
TRANSDERMAL DRUG DELIVERY:
COMPARATIVE STUDY OF FLUFENAMIC
ACID PERMEATION AMONG RAT
ABDOMINAL SKIN, SILICON RUBBER
MEMBRANE AND STRATUM CORNEUM
SHEET ISOLATED FROM HAMSTER
CHEEK POUCH", INTERNATIONAL
JOURNAL OF PHARMACEUTICS, VOL. 67,
PP. 1-9, 1991**

(54) **SISTEME DE CEDARE A MEDICAMENTELOR PE BAZĂ
DE COLAGEN, ȘI PROCEDEU DE OBTINERE A ACESTORA**



RO 129431 B1

1 Invenția se referă la sisteme de cedare a medicamentelor cu suport polimeric natural
sub formă de matrici spongioase, preparate în special din colagen și un medicament, în
3 funcție de utilizarea lor în aplicații medicale.

5 În prezent, o problemă majoră în terapeutică este reprezentată de menținerea în
organism a unei anumite doze de medicament. În ultimii ani au fost propuse o serie de stra-
7 tegii pentru proiectarea unor vehicule medicamentoase care să permită controlul unor para-
metri ce asigură performanța tratamentului medicamentos. Astfel, au fost dezvoltate așa-
9 numitele sisteme de cedare a medicamentelor ("drug delivery systems" - DDS), care urmă-
nesc în principal atât cedarea medicamentului într-o manieră controlată, cât și menținerea
acestuia la un nivel terapeutic în organism.

11 Formularea DDS se bazează în principal pe utilizarea polimerilor naturali (colagen,
gelatină, albumină, chitosan, acid alginic, dextran) și sintetici (acid polilactic, acid polilactic-
13 co-glicolic, poli (metilmetacrilat), poli(ε-caprolactonă), polietilenglicol, polihidroxibutirat-co-
hidroxivalerat etc.). Printre caracteristicile importante pe care trebuie să le îndeplinească poli-
15 merii utilizați pentru DDS, se menționează în special biocompatibilitatea și biodegrada-
bilitatea.

17 Administrarea unui medicament cu suport polimeric se poate realiza fie pe ruta siste-
mică (oral, parenteral), fie pe ruta locală (cutanat, periodontal, ocular, vaginal, uretral, nazal,
19 oftalmic etc). Dintre aceste căi de administrare în prezenta invenție se va face referire la
calea topică de aplicare.

21 Un aspect important ce trebuie luat în considerare în vindecarea leziunilor acute sau
cronice cu exsudat slab, moderat sau crescut este reprezentat de controlul răspunsului
23 inflamator post-leziune, întrucât vindecarea leziunilor este un proces dinamic multifactorial
care constă dintr-o succesiune de evenimente, cum ar fi hemostaza, inflamarea, proliferarea
25 și remodelarea.

27 În cazul întreruperii sau prelungirii acestui proces, se poate ajunge la întârzierea
vindecării leziunii sau chiar la o inflamare cronică a acesteia.

29 Printre medicamentele care facilitează răspunsul inflamator post-leziune se mențio-
nează antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS). Din cauza efectelor adverse provocate de
31 aceste medicamente (mai ales la nivel gastro-intestinal), s-a căutat o alternativă la calea de
administrare orală. În consecință, vindecarea leziunilor cutanate de diferite etiologii poate fi
optimizată și susținută printr-o abordare rațională bazată pe utilizarea sistemelor topice de
33 cedare a medicamentelor cu suporturi biopolimerice. Cedarea AINS direct la nivelul leziunii,
într-o manieră controlată pentru menținerea unei concentrații suficiente și eficiente de medi-
35 cament, este esențială pentru a combate inflamația ce apare în timpul procesului de
vindecare.

37 Până în prezent, au fost dezvoltate diverse produse pe bază de acid flufenamic, cum
ar fi compoziții cu administrare orală: compoziție acid flufenamic în combinație cu prostaglan-
39 dine (brevet **US 2009012165**), compoziție de tip tablete cu acid flufenamic în combinație cu
un opioid (brevet **WO 2008011169**), compoziție acid flufenamic în combinație cu un antibiotic
41 (brevet **KR 101141938/WO 2011090345**), compoziție acid flufenamic în combinație cu
talidomidă (brevet **WO 9819649**), compoziție acid flufenamic de tip suspensie (brevet
43 **JP 2687401**), compoziție de tip micelă cu acid flufenamic pentru evitarea efectelor adverse
gastro-intestinale (brevet **EP 0274870**), compoziție acid flufenamic pentru tratamentul/ameli-
45 orarea dismenoreei primare, migrenei acute și relaxarea musculaturii netede (brevet
IL 45357); compoziții de uz topic: compoziție acid flufenamic în combinație cu vitamina A,
47 acidul flufenamic fiind în concentrație cuprinsă între 0,0001...5,0 g% (brevet **JP 6032728**),
compoziție cu acid flufenamic sub formă de soluție, soluție coloidală, emulsie, cremă
49 hidrofiliică/lipofiliică, gel apos, acidul flufenamic fiind în concentrație cuprinsă între

RO 129431 B1

0,0001...5,0 g%, iar fosfatidilglicerol ca bază cu conținut între 0,1...30 g% (brevet **JP 5132415**), compoziție acid flufenamic în combinație cu un derivat de pirimidină, acidul flufenamic fiind în concentrație cuprinsă între 0,05...2 g% (brevet **JP 2693535**), compoziție acid flufenamic în combinație cu acidul solvohidroxamic, acidul flufenamic fiind în concentrație cuprinsă între 0,05...10 g%, de preferat 0,5...2 g% (brevet **EP 0313347**), compoziție acid flufenamic în combinație cu acidul sorbic și tocoferol, acidul flufenamic fiind în concentrație cuprinsă între 0,05...10 g%, de preferat 0,5...2 g% (brevet **JP 2885808**), compoziție acid flufenamic în combinație cu un agent adeziv, preparatul având acțiune transcutanată, iar acidul flufenamic fiind cu o concentrație cuprinsă între 0,001...3 mg/cm² (brevet **JP 7106979**); sau compoziții administrate pe cale injectabilă: compoziție acid flufenamic de tip emulsie U/A administrată injectabil intravenos (brevet **JP 1039406**; **Heike Wagner, Karl-Heinz Kostka, Willi Adelhardt, Ulrich F. Schaefer, *Effects of various vehicles on the permeation of flufenamic acid into human skin*, European Journal of Pharmaceuticals and Biopharmaceuticals, 58 (2004), p. 121-129**), care prezintă efectul diverselor vehicule (geluri poliacrilat și unguente pe bază de alcool lanolic) asupra penetrării acidului flufenamic în pielea umană. **Yuji Kurosaki, Naoki Nagahara, Toshihiro Tanizawa, Hidekatsu Nishimura, Taiji Nakayama și Toshikiro Kimura, *Use of lipid disperse systems in transdermal drug delivery: Comparative study of flufenamic acid permeation among rat abdominal skin, silicon rubber membrane and stratum corneum sheet isolated from hamster cheek pouch*, International Journal of Pharmaceutics, 67 (1991), p. 1-9** prezintă o comparație a caracteristicilor permeabilității *in vitro* a acidului flufenamic din sisteme disperse lipidice compuse din fosfatidilcolină și glicozilceramidă, între pielea abdominală a șobolanului, o membrană de cauciuc siliconic și un strat de cornee de la hamster.

Până în prezent, nu au fost dezvoltate sisteme de cedare a medicamentelor antiinflamatoare din collagen și dextran. Suporturi tridimensionale poroase biodegradabile pe bază de collagen și glicozaminoglican au fost prezentate în **US 2004121943**. Spre deosebire de acestea, sistemele propuse de noi au avantajul de a avea un medicament care este eliberat la nivelul leziunii și care, în afară de regenerare, are rolul de a controla inflamația țesutului lezat. Brevetul **US 5932245** descrie hidrolizate de collagen sau gelatină cu eliberare rapidă de glibenclamidă și derivați de acid 3-indolilacetic, cum ar fi indometacin sau acemetacin. Față de invenția noastră, acesta are dezavantajul că s-au folosit hidrolizate de collagen, nu collagen fibrilar care este mult mai ușor recunoscut de țesutul uman în stadiul de regenerare. Brevetul **WO 19300890 (A1)** prezintă suporturi de collagen cu medicamente ca antibiotic, factor de creștere, steroizi, tobramicină, pentru tratament oftalmic. Și acesta are dezavantajul că medicamentele care sunt eliberate controlat nu au efect antiinflamator.

Îmbunătățirile administrării topice a antiinflamatoarelor nesteroidiene s-au bazat pe utilizarea unor biopolimeri, care asigură un suport adecvat de cedare a substanței active. Dintre acești biopolimeri, un interes crescut este acordat collagenului ca matrice naturală pentru cedarea substanței active datorită similarității cu materialele pe care mediul biologic le poate recunoaște, antigenicității scăzute, răspunsului inflamator redus și biodegradării enzimatică în sisteme naturale. Mai mult decât atât, collagenul poate fi procesat în diferite forme ca suport DDS, și anume: spongi, geluri, fibre, membrane, tablete, microsfele, minipelete, nanoparticule. Collagenul poate fi asociat cu diferiți polimeri naturali. Alt polimer natural, dextranul, un polizaharid de origine bacteriană, prezintă o excelentă biocompatibilitate tisulară și hidrofilicitate. În plus, crește stabilitatea *in vitro* și descrește imunogenicitatea *in vivo* a proteinelor și enzimelor (acestea fiind susceptibile de degradare enzimatică).

RO 129431 B1

1 În cazul suporturilor colagenice poroase, un aspect important este legat de cedarea
medicamentului. Aceasta este rezultatul mai multor procese fizico-chimice, și anume: inițial,
3 la contactul imediat al suportului poros colagenic cu exsudatul de la nivelul leziunii, are loc
o desorbție rapidă a medicamentului de la suprafață, nereținut în rețeaua polimerică; treptat,
5 odată cu absorbția exsudatului, are loc umflarea suportului poros, relaxarea polimerului și
difuziunea lentă a medicamentului reținut în rețeaua colagenică, asigurându-se menținerea
7 unei concentrații constante de medicament la locul inflamației asociate leziunii. Pentru
evaluarea cedării medicamentului din formulări pentru care mai multe procese sunt asociate
9 mecanismului cinetic, se utilizează modelul legii puterii.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în realizarea unui sistem de elibe-
11 rare controlată a medicamentului, selectarea unui suport polimeric, un amestec de colagen
și dextran, și a unui antiinflamator nesteroidian, reticulate și combinate în anumite proporții,
13 astfel încât medicamentul eliberat din sistemele obținute să asigure controlul răspunsului
inflamator post-leziune.

15 *Soluția tehnică*

Sistemele de cedare a medicamentelor cu suport polimeric natural sub formă de
17 matrici spongioase, conform invenției, înlătură dezavantajele menționate prin aceea că sunt
constituite din următoarele componente, exprimate în procente gravimetrice raportate la
19 100% colagen substanță uscată: a) un polimer natural, colagen fibrilar tip I, obținut din derma
pielii de vițel, sub formă de gel, cu structură nativă triplu helicoidală, cu un conținut de
21 0,8...1,2% colagen substanță uscată, peste care se adaugă componentul b) 0...1,2% dextran
soluție în apă distilată, c) 0,1...1,0% acid flufenamic dizolvat în hidroxid de sodiu (NaOH) 1M
23 soluție și d) 0...1,2% agent de reticulare, glutaraldehida, sub formă de soluție 0,2...0,3% în
apă distilată.

25 Procedeele de obținere a sistemelor de cedare a medicamentelor cu suport polimeric
natural sub formă de matrici spongioase constă în faptul că gelul de colagen se amestecă
27 cu soluția de dextran, se ajustează pH-ul la 7,4 cu hidroxid de sodiu 1M, se omogenizează,
apoi se adaugă soluția de acid flufenamic ajustată la pH-ul 7,4 și se reticulează. Gelul
29 compozit astfel obținut se lasă la maturat 24 h la 4°C și apoi se liofilizează 48 h. Probele
obținute sunt în formă de matrici spongioase de culoare alb-verzui, datorită conținutului de
31 acid flufenamic.

Pentru a demonstra capacitatea de eliberare controlată a medicamentelor, cedarea
33 acidului flufenamic a fost simulată în soluție tampon fosfat la un pH de 7,4 și temperatura de
37°C, și a fost studiată influența factorilor de formulare asupra profilelor cinetice de cedare
35 a medicamentului (glutaraldehida și dextran).

37 Profilele cinetice de cedare *in vitro* ale acidului flufenamic din matrici spongioase cu
suport polimeric, colagen și dextran, sunt prezentate comparativ ca procent cumulat de
medicament cedat în funcție de timp în fig. 1 și 2.

39 Din profilele cinetice din fig. 1 și 2 se observă influența reticulării cu glutaraldehida
și, respectiv, influența cantității de dextran, cantitatea de colagen fiind constantă, asupra
41 procentului de acid flufenamic cedat.

Din examinarea figurilor se mai poate remarca faptul că în primele 200 min s-a cedat
43 aproximativ 50% din cantitatea inițială de acid flufenamic, restul fiind cedat lent și treptat, pe
parcursul a încă 400 min.

45 Pentru determinarea mecanismului de cedare a acid niflumic din suporturile poroase
proiectate s-a utilizat modelul legii puterii.

47 Valorile coeficientului de determinare pentru modelul legii puterii obținute la cedarea
acidului flufenamic din sistemele poroase, parametrii cinetici specifici modelului legii puterii
49 și procentul de acid flufenamic cedat sunt prezentate în tabelul următor:

RO 129431 B1

Sisteme de cedare a acidului flufenamic cu suport polimeric natural	Coeficientul de determinare pentru modelul legii puterii	Exponentul de cedare	Constanta cinetică (1/min ⁿ)	% cedat	
Matrice cu colagen nereticulată	0,9788	0,385	0,072	78,63	1
Matrice cu colagen reticulată cu aldehida glutarică	0,9839	0,419	0,058	76,71	3
Matrice cu colagen și 0,6% dextran reticulată cu aldehida glutarică	0,9856	0,385	0,074	81,09	5
Matrice cu colagen și 1,2% dextran reticulată cu aldehida glutarică	0,9579	0,354	0,100	87,39	7

Atât rofilele de cedare ale acidului flufenamic din matrici, cât și mecanismul cinetic sunt influențate de tipul și concentrația factorilor de formulare. Prin modularea concentrației acestora se poate controla cantitatea de substanță medicamentoasă cedată, în vederea obținerii unor sisteme de cedare care să asigure o eliberare optimă a medicamentului în raport cu locul de aplicare și indicația terapeutică.

Scurtă descriere a desenelor

Fig. 1 prezintă influența gradului de reticulare cu glutaraldehidă asupra profilelor cinetice înregistrate la cedarea acidului flufenamic din matricile spongioase.

Fig. 2 prezintă influența dextranului asupra profilelor cinetice înregistrate la cedarea acidului flufenamic din matricile spongioase.

Avantajele invenției în raport cu stadiul tehnicii

Aplicarea invenției conduce la următoarele avantaje:

- utilizarea topică a unui medicament antiinflamator nesteroidian care este eficient din punct de vedere al reducerii inflamației asociate unei leziuni, fără a întârzia vindecarea epitelială;

- evitarea reacțiilor adverse asociate administrării pe cale orală a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene, mai ales la nivel gastro-intestinal, evitarea factorilor care influențează absorbția gastro-intestinală, precum și limitările impuse de efectul pasajului hepatic și intestinal;

- utilizarea unor suporturi de cedare a medicamentelor pe bază de polimeri naturali (colagen, dextran) care prezintă biocompatibilitate tisulară înaltă, hidrofilicitate, antigenicitate scăzută, inflamare minimă, care favorizează creșterea, diferențierea și proliferarea celulară, și care pot fi procesate în diferite forme, matricile spongioase fiind selectate în prezenta invenției;

- obținerea unor sisteme cu suporturi naturale de cedare controlată a medicamentelor, utilizabile în tratamentul inflamațiilor asociate unor leziuni de diferite etiologii.

Descrierea detaliată a invenției

Gelul de colagen fibrilar tip I obținut din piele bovină, având o concentrație de colagen de 0,6...1,4% (g/g) este utilizat în această invenție. Gelul trebuie să aibă o anumită puritate, să nu conțină grăsimi și cenușă. pH-ul gelului trebuie să fie acid: 2,2...3,5.

Dextranul din *Leuconostoc ssp.* utilizat în această invenție este o polizaharidă comercială cu masa moleculară de aproximativ 500000 Da. Se poate utiliza și dextran cu mase moleculare mai mici, în procent de 0...1,2%.

Acidul flufenamic sau acidul 2-[[3-(Trifluorometil) fenil]amino]benzoic utilizat în această invenție este o substanță medicamentoasă comercială, care se prezintă sub formă de pulbere cristalină, slab gălbuie, fără miros sau cu miros foarte slab, și cu gust foarte slab amar. Acidul flufenamic se topește la 124...125°C în funcție de morfologia cristalelor, cu

RO 129431 B1

1 resolidificare și retopire la 134...136°C. Valoarea constantei de disociere pKa este 3,9, iar
coeficientul de partiție log P (octanol/apă) este 5,2. Mai pot fi utilizate și alte medicamente
3 antiinflamatorii nesteroidiene, cum ar fi: acidul niflumic, acidul mefenamic, acidul tolfenamic,
diclofenacul, indometacinul, ibuprofenul, ketoprofenul, fenilbutazona, piroxicamul, tenoxi-
5 camul, meloxicamul în procent de 0,1...1%.

7 Agentul de reticulare este aldehida glutarică care trebuie să fie 0...1,5%) raportat la
conținutul de colagen.

Invenția va fi explicată mai în detaliu prin următoarele exemple:

9 **Exemplul 1**

11 În această invenție a fost utilizat colagenul fibrilar tip I sub formă de gel obținut din
piele bovină, de puritate medicală, având o concentrație de colagen de 0,8,% (w/w) și un pH
de 2,2. Gelul de colagen a fost ajustat apoi cu NaOH 1M la pH-ul de 7,4. Dextranul a fost
13 solubilizat în apă distilată și adăugat peste gel, având o concentrație finală în gel de 0,6%.
O soluție de acid flufenamic 0,5% a fost dizolvată în NaOH 1M, adusă la un pH de 7,4 și
15 adăugată peste gelul de colagen. Gelul compozit din colagen, dextran și acid flufenamic a
fost reticulat cu 0,6%) glutaraldehidă, lăsat la maturat 24 h la 4°C și apoi a fost liofilizat.
17 Liofilizarea a început la -40°C timp de 10 h, apoi a fost liofilizat la presiunea de 0,1 mbar și
temperatura de +10°C în 8 h, la +25°C în 12 h și la +35°C în 8 h. După cele 38 h, a avut loc
19 liofilizarea finală încă 10 h la presiunea de 0,001 mbar, la aceeași temperatură de 35°C.
Probele au fost obținute în formă de matrici spongioase de culoare alb-verzui datorită
21 conținutului de acid flufenamic.

23 **Exemplul 2**

23 Gelul compozit pe bază de colagen, dextran și acid flufenamic, reticulat cu glutaralde-
hidă, a fost obținut prin procesul descris în exemplul 1, exceptând procentul de colagen
25 utilizat, care a fost 1,0% (raportat la colagen substanță uscată). Procesul de liofilizare a fost
similar cu cel descris în exemplul 1.

27 **Exemplul 3**

27 Gelul compozit pe bază de colagen, dextran și acid flufenamic, reticulat cu glutaral-
dehidă, a fost obținut prin procesul descris în exemplul 1, exceptând procentul de colagen
29 utilizat, care a fost 1,2% (raportat la colagen substanță uscată). Procesul de liofilizare a fost
similar cu cel descris în exemplul 1.

31 **Exemplul 4**

31 Gelul compozit pe bază de colagen, dextran și acid flufenamic, reticulat cu glutaral-
dehidă, a fost obținut prin procesul descris în exemplul 2, exceptând procentul de dextran
33 utilizat, care a fost 1,2% (raportat la colagen substanță uscată). Procesul de liofilizare a fost
similar cu cel descris în exemplul 1.

37 **Exemplul 5**

37 Gelul compozit pe bază de colagen, dextran și acid flufenamic, reticulat cu glutaral-
dehidă, a fost obținut prin procesul descris în exemplul 2, exceptând procentul de glutaralde-
39 hidă utilizată, care a fost 1,2% (raportat la colagen substanță uscată). Procesul de liofilizare
a fost similar cu cel descris în exemplul 1.

41 **Exemplul 6**

41 Gelul compozit pe bază de colagen, dextran și acid flufenamic, reticulat cu glutaral-
dehidă, a fost obținut prin procesul descris în exemplul 1, exceptând procentul de dextran,
43 care a fost 1,2% (raportat la colagen substanță uscată) și nu a fost reticulat (procent glutaral-
dehidă 0%). Procesul de liofilizare a fost similar cu cel descris în exemplul 1.

47 Sistemele de cedare a controlată a medicamentului antiinflamator nesteroidian dintr-
un suport polimeric pe bază de colagen și dextran au fost obținute în această invenție și au
49 proprietatea de a asigura atât regenerarea țesutului datorită conținutului de colagen și
dextran, polimeri naturali care se găsesc în matricea extracelulară, cât și controlul inflamației
51 într-o rană, datorită acidului flufenamic eliberat în timp.

RO 129431 B1

Revendicări

1. Sistem de cedare a medicamentelor cu suport polimeric natural sub formă de matrici spongioase pentru aplicații medicale, **caracterizat prin aceea că** este constituit din următoarele componente, exprimate în procente gravimetrice raportate la 100% colagen substanță uscată: a) un polimer natural, colagen fibrilar tip I, obținut din derma pielii de vițel, sub formă de gel, cu structură nativă triplu helicoidală, cu un conținut de 0,8...1,2% colagen substanță uscată, peste care se adaugă componentul b) 0...1,2% dextran soluție în apă distilată, c) 0,1...1,0%) acid flufenamic dizolvat în NaOH 1M soluție și d) 0...1,2% agent de reticulare, glutaraldehida, sub formă de soluție 0,2...0,3%) în apă distilată. 3 5 7 9
2. Procedeu de obținere a sistemului de cedare a medicamentelor cu suport polimeric natural sub formă de matrici spongioase definit în revendicarea 1, **caracterizat prin aceea că**, în prealabil, gelului de colagen i se ajustează pH-ul la 7,4 cu hidroxid de sodiu 1M și se amestecă cu soluția de dextran, se omogenizează, se adaugă soluție de acid flufenamic, se reticulează, gelul compozit astfel obținut se lasă la maturat 24 h la 4°C și apoi se liofilizează, după următorul program: înghețare la -40°C, timp de 10 h, liofilizare principală la presiunea de 0,1 mbar și temperatura de +10°C în 8 h, apoi la +25°C în 12 h și la +35°C în 8 h și apoi liofilizare finală încă 10 h la presiunea de 0,001 mbari, la aceeași temperatură de 35°C. 11 13 15 17

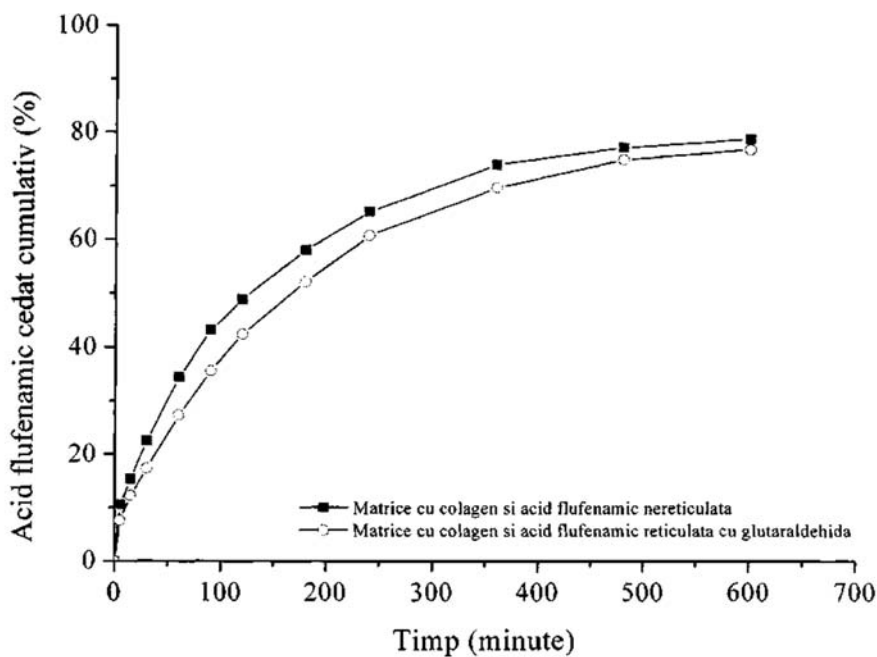


Fig. 1

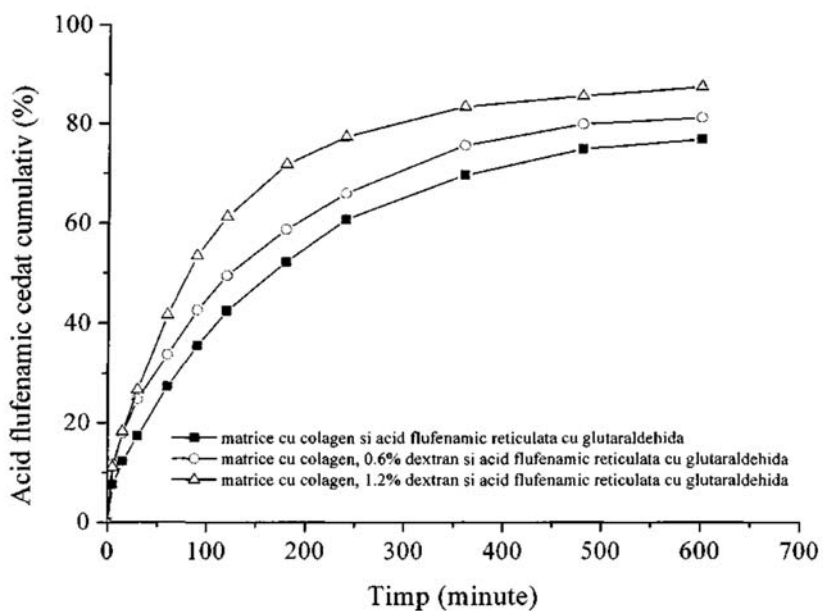


Fig. 2

